Immunologische Parameter bei der Therapie der Chronischen Lymphatischen Leukämie mit dem Cyanaziridinderivat Azimexon^{R}

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von Nikolaus Butin
aus Münden

Bonn 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546508_0004

Immunologische Parameter bei der Therapie der Chronischen Lymphatischen Leukämie mit dem Cyanaziridinderivat Azimexon^{R}

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von Nikolaus Butin
aus Münden

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H.-J. Illiger

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H.-J. Biersack

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Medizinischen Klinik
Direktor Prof. Dengler

Druck: Lier, 5300 Bonn

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis Seite

1.	Einleitung	6
2.	Allgemeine Einführung in die Tumorimmunologie anhand der Theorie der "Immunologischen Überwachung"	8
2.1.	Die Veränderungen an Krebszellen	8
2.2.	Reaktion des Organismus auf die "fremden" Zellen	9
2.3.	Die speziellen Gast-Wirt - Beziehungen bei Tumorpatienten	11
2.3.1.	Das "defekte" Immunsystem	11
2.3.2.	"Schwache" Immunogenität der Tumorzelle	12
2.4.	Widersprüche gegen das Konzept der Immunologischen Überwachung	13
2.5.	Zusammenfassende Darstellung der gesicherten und nicht-gesicherten Daten der Tumorimmunologie	14
3.	Allgemeines zur Immuntherapie maligner Tumoren	17
3.1.	Passive Immuntherapie	18
3.2.	Adoptive Immuntherapie	18
3.3.	Aktive Spezifische Immuntherapie	19
3.4.	Aktive Nicht-Spezifische Immuntherapie	2o
4.	Theoretische und Klinische Grundlagen dieser Studie	23
4.1.	Allgemeines zur Methodik; die Problemstellung	23
4.2.	Die Überprüfung der zellvermittelten Immunität bei Tumorpatienten	23
4.3.	Die Chronische Lymphatische Leukämie	27
5.	Zielsetzung der vorliegenden Studie	31
6.	Patienten; Material und Methoden	31
6.1.	Beschreibung des in dieser Studie zur Anwendung gekommenen Pharmakon	31
6.2.	Patienten	34

		Seite
6.3.	Parameter zur Überprüfung der medikamenten-induzierten Veränderungen	37
6.3.1.	Hauttests als Parameter der T-Zell-Funktion	37
6.3.2.	Differenzierung von B- und T-Lymphozyten	39
6.3.3.	Serumimmunglobulinspiegel	39
6.3.4.	Blutbild, Eiweiß, Harnsäure	39
6.3.5.	Toxizitätsfragen	4o
6.3.6.	Lymphatische Infiltration in Lymphknoten, Leber und Milz	4o
6.3.7.	Stammzellkulturen aus dem peripheren Blut (CFUc)	4o
7.	Ergebnisse	42
7.1.	Hauttests	42
7.1.1.	Tests mit Dinitrochlorbenzol (DNCB)	42
7.1.2.	Tests mit Recall-Antigenen	43
7.2.	Quantitative Änderungen der Leukozyten und Lymphozyten	45
7.3.	Serumimmunglobulinveränderungen	54
7.4.	Blutbild, Eiweiß, Harnsäure	59
7.5.	Lymphatische Infiltration	61
7.6.	Hepato- und Nephrotoxische Wirkungen	61
7.7.	CFUc	64
8.	Diskussion	66
9.	Wertung der Ergebnisse	72
10.	Zusammenfassung der Arbeit	74
11.	Anmerkungen und Literaturhinweise	76
12.	Literaturnachweis	83
13.	Lebenslauf	95

1. Einleitung

Die konventionellen Behandlungsformen bösartiger Erkrankungen wie Operation, Strahlen- und Chemotherapie nehmen heute in der Klinik einen breiten Raum ein. Die Beschränkung der chirurgischen und strahlentherapeutischen Verfahren auf lokalisierte Tumoren und der Wirkungsmechanismus der Strahlen- und Chemotherapie limitieren diese klassischen Behandlungsverfahren in der Breite ihrer Anwendbarkeit. Nur in der Minderzahl der Fälle kann eine Heilung erreicht werden. Neue Methoden und verschiedene Kombinationen der konventionellen Therapieformen haben in letzter Zeit zu deutlich günstigeren Prognosen geführt[1)], und eine weitere Verbesserung ist besonders von der Chemotherapie metastasierender Tumoren zu erwarten - nichtsdestotrotz versucht man, auch neue Wege in der Erforschung und Behandlung von Krebserkrankungen zu gehen.

Seit etwa 20 Jahren wird eine intensive Forschung auf dem Gebiet der Tumorimmunologie betrieben, und experimentelle Daten haben zahlreiche Denkansätze für eine immunologische Beeinflussung des Tumorwachstums geliefert. Die Entdeckung tumorspezifischer Antigene, der Nachweis einer tumorspezifischen Immunität, die Theorie der Immunüberwachung (Burnet 1957, Thomas 1959) mit der Feststellung, daß eine mangelhafte Funktion bei angeborener und erworbener Immuninsuffiziens zu einer erhöhten Tumorrate führt[2)], und die Beobachtung einer Blockierung tumorspezifischer Immunreaktionen durch Tumorantigen oder Antigen-Antikörperkomplex haben zu einem immer weitergehenden Verständnis tumorimmunologischer Reaktionen geführt. Ansatzpunkte für experimentelle Therapieverfahren haben sich ergeben. Eine immunologisch-therapeutische Beeinflussung des Tumorwachstums hat gegenüber konventionellen Verfahren den Vorzug der Spezifität und ist unter der Voraussetzung optimaler Bedingungen in der Lage, alle Tumorzellen abzutöten.

Mögliche Zusammenhänge des malignen Zellwachstums mit dem Immunsystem des Tumorträgers wurden schon von Paul Ehrlich 1908 und 1909 beschrieben :"Ich bin überzeugt, daß aberrierende Keime bei dem kolossal komplizierten Verlauf der fötalen und postfötalen Entwicklung häufig vorkommen, daß sie aber glücklicherweise bei der überwiegenden Mehrzahl der Menschen vollkommen latent bleiben, dank der Schutzvorrichtungen des Organismus"[3].

Ehrlich gelang es bei einigen Tieren, durch unspezifische aktive Immunisierung gegen einen Tumor - er impfte mit "abgeschwächtem, hämorrhagischem Tumormaterial" - Schutz auch vor andern Impftumoren zu erzeugen, eine "Geschwulstpanimmunität", wie er es nannte[4].
1893 schon berichtet Coley[5] beim Menschen von erfolgreichen lokalen Streptokokkeninokulationen in maligne Tumoren und umgebende Gewebebereiche mit nachfolgender Tumorregression, welche er mit einer Steigerung der Reaktionsfähigkeit des Organismus auch auf den Tumor, indu ziert durch die antibakterielle Abwehr, erklärt, und nicht nur durch irritative und lokal destruktive Effekte der inokulierten Bakterienaufschwemmungen.

Bevor auf die 85 Jahre später im Jahr 1978 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Bonn durchgeführten Untersuchungen im Zusammenhang mit der erfolgten Therapie im einzelnen eingegangen wird und die Ergebnisse diskutiert werden, wird eine kurze summarische Einführung in die Tumorimmunologie gegeben und anschließend Allgemeines zur Immuntherapie maligner Tumoren ausgeführt.

2. Theorie der "Immunologischen Überwachung"

Thomas nahm Ende der fünfziger Jahre die These wieder auf, daß der im Laufe der Evolution immer komplizierter werdende Aufbau von Vielzellern eine Art Polizei erfordere, die für die Kontrolle der Erhaltung der körperlich-zellulären Integrität verantwortlich sei, ein Schutz gegen "Neubildungen", die von der Uniformität der einzelnen Zelltypen abweichen. Die Hypothese wurde von Burnet in den folgenden Jahren weiter konkretisiert[6]: Jeden Tag entstehen Milliarden von neuen Zellen; die Wahrscheinlichkeitsrate allein von Spontanmutationen menschlicher Gene, die für Erbkrankheiten verantwortlich sind, liegt bei 1×10^{-4}-1×10^{-6} [7]. Darüberhinaus unterliegt der Mensch im Laufe seines Lebens einer Unzahl heute als kanzerogen wirksam erkannter Einflüsse, die die maligne Entartung unterschiedlichster Zellen des Körpers als ziemlich häufiges Ereignis erscheinen lassen.
Vom Zeitpunkt der Transformation in der DNS, im genetischen Code der Zelle also, muß das weitere Geschehen von zwei Seiten betrachtet werden: 1. von der transformierten Zelle und
2. vom Wirtsorganismus aus.

2.1 Veränderungen an Krebszellen

Krebszellen gehen aus normalen Geweben des Körpers hervor, entstehen also aus natürlicherweise nicht antigen empfundenen Strukturen. Viele Befunde sprechen dafür, daß durch die maligne Transformation der Zelle Eigenschaften zum Ausdruck kommen, die "fremd" für den Organismus sind[8]. Dabei läßt sich differenzieren, in welchen Zellkompartimenten bisher Antigene gefunden worden sind. Man unterscheidet zwischen oberflächlichen sowie internen nuklearen und zytoplasmatischen Antigenen[9]. In der Auseinandersetzung mit dem Immunsystem kommt den Oberflächenantigenen die größte Bedeutung zu[10], denn Antikörper und Immunlymphozyten (siehe

unten) können in vivo nur mit Tumorantigenen der Zelloberfläche reagieren[11].

Hauptsächlich über Tierexperimente ist man zu einer Unterscheidung von 3 Haupttypen von tumorassoziierten Antigenen gekommen[12]:

a) Antigene mit individueller Spezifität bei chemisch und physikalisch induzierten Tumoren, d.h. spezifisch für die jeweiligen individuellen Tumoren, auch wenn diese durch das gleiche Agens hervorgerufen wurden und gleichen histologischen Ursprungssind.

b) Antigene mit gemeinsamer, an ein bestimmtes onkogenes Virus gebundener Spezifität, d.h. Neoantigene, die unabhängig von dem beteiligten Gewebe oder der Spezies das Auftreten von immunologischen Kreuzreaktionen gegen das gemeinsame Virusantigen bewirken.

Die Struktur, der biochemische Aufbau der Antigene ist weitgehend unbekannt, auch wenn in den letzten Jahren Fortschritte in der Aufklärung gemacht worden sind[13]. Bis dahin waren Tumorantigene allein durch die Transplantationsreaktion definiert worden. Ein positiver Transplantationsabstoßungstest wurde als Hinweis auf die Anwesenheit von Neoantigenen gedeutet[14].

c) Sogenannte Carcinoembryonale Antigene (CEA), Alpha-Feto-Protein (AFP) und andere fetale Zellstrukturelemente, die durch die maligne Transformation beim Erwachsenen erneut exprimiert werden. Sie finden sich auf der Zelloberfläche, werden aber auch in die Zirkulation abgegeben.

Beim Menschen konnten bisher das unspezifische CEA und das AFP als tumorbezogene Antigene sicher isoliert und charakterisiert werden[15].

2.2 Reaktionen des Organismus auf die "fremden" Zellen

Die Zellen tierischer und menschlicher Tumoren rufen über ihre s ich an der Zytoplasmamembran befindenden antigenen Determinanten eine Reaktion des Wirtsorganismus hervor[16]. Die bisherigen Untersuchungsergebnisse lassen erkennen, daß Tumorresi-

stenz bzw. -abstoßung ein komplexes, multifaktorielles Bild darstellt, und die eigentlich zur Abstoßung von Tumoren führenden Mechanismen sind nur zum Teil bekannt. Es wird auf die Bedeutung von Makrophagen und Histiozyten im Sinne eines primitiven, unspezifischen Kontrollmechanismus gegen aberrierende Zellklone, als auch auf eine spezifische zytotoxische Wirkung gegenüber Tumorzellen hingewiesen[17]. Eine Steigerung ihrer lokalen Wirksamkeit kann durch zelluläre oder durch humorale Lymphozytenfaktoren erfolgen[18]. Die Beteiligung von B-Lymphozyten wird erwähnt [19]; humorale Antikörper üben offenbar in manchen Fällen nach Art zytotoxischer Serumantikörper einen hemmenden Einfluß auf das Tumorgewebe aus, können jedoch auch einen entgegengesetzten, tumorwachstumsfördernden Effekt über die Bildung vonblockierenden Faktoren haben (siehe unten). Beschrieben wurde auch die mögliche Rolle von "natural killer cells", die sich nicht eindeutig als T-Lymphozyten einordnen ließen (nicht-sensibilisierte, thymusunabhängige Lymphozyten)[2o].

Die größte Bedeutung bei der Tumorabwehr wird jedoch nach wie vor den T-Lymphozyten beigemessen[21]. Die Reaktion mit Tumorantigen führt zur Sensibilisierung thymusabhängiger Lymphozyten, die aufgrund ihrer direkten zytotoxischen Eigenschaften Tumorzellen zerstören können[22]. Über die Wertigkeit weiterer Funktionen der T-Zell-Subpopulationen als "Helfer" oder "Suppressor" liegen unterschiedliche Ergebnisse vor[23].
Die Rolle der Lymphozyten im Zusammenhang mit Fremdgewebe, wie es Tumoren und Transplantate darstellen, wird auch in folgendem deutlich: Abstoßungsreaktionen werden durch die zellvermittelte Immunreaktion ausgelöst. Die Fähigkeit zur beschleunigten Abstoßung des Transplantats kann mittels Lymphozyten eines sensibilisierten Spenders auf ein normales Individuum übertragen werden, nicht jedoch mit zellfreiem Serum[24]. Andererseits kann Antilymphozytenserum im Sinne der Immunsuppression eine Toleranz gegenüber antigenen Strukturen bewirken[25].

2.3 Die Gast-Wirt - Beziehung bei Tumorpatienten

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß in der Gast-Wirt - Beziehung normalerweise die Mechanismen der Antigenelimination überwiegen, um die Integrität des Organismus zu erhalten. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen ist diese Interaktion neoplastische Zelle - immunologische Reaktion des Organismus verändert; d.h. es erhebt sich die Frage: warum wachsen Tumoren in der Mehrzahl der Fälle fortschreitend, und warum fehlen deutlich erkennbare Abwehrreaktionen ? Es sind zwei Möglichkeiten für die Etablierung von Tumoren denkbar: 1. ein defekter Überwachungsmechanismus auf der Seite des Wirts, 2. eine zu gering ausgeprägte bzw. eine "getarnte" Immunogenität auf der Seite der Tumorzellen.

2.3.1. "Defektes" Immunsystem

Es ist bekannt, daß die Inzidenz maligner Erkrankungen am größten in Lebensabschnitten ist, in denen eine relative Immunologische Insuffizienz besteht (perinatal, beim Kleinkind , im höheren Lebensalter)[26].
Bedingungen, unter denen das Immunsystem durch Erkrankungen verschiedenster Ursachen, genetische Defekte oder Medikamente und Antilymphozytenserum[26] suppressiv beeinflußt ist, können die Wahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung erhöhen. Aber auch Menschen, die "nie krank gewesen sind", können erkranken. Die von innen oder außen sich gegenseitig beeinflussenden Immunmechanismen sind in ihrer realen Bedeutung für die Kanzerogenese noch längst nicht voll überschaubar.
Die nachweisbare unspezifische Depression der Immunantwort gegenüber Recall- wie Neoantigenen (z.B. DNCB) bei Tumorpatienten[28] läßt die Frage nach Ursache und Wirkung aufkommen: besteht hier primär eine defekte Immunabwehr oder ist die Tumorentwicklung selbst für die Immunsuppression verantwortlich ?
Eine klare Abgrenzung zwischen primären Defekten der Immunkontrolle und erworbenen Defekten im Verlauf der Tumorentwicklung

ist heute außer bei genetisch bedingter Immunsuppression nicht möglich[29]; es läßt sich nur feststellen, daß mit etablierte Tumoren sehr häufig eine generelle Immuneffizienz des Organismus einhergeht und der Beeinträchtigungsgrad der Immunkompetenz mit der Prognose korreliert[30].

2 .3.2. "Schwache"Immunogenität der Tumorzelle

Diesbezüglich könnte zunächst die Lokalisation des Tumors eine Rolle spielen, z.B. in immunologisch ungünstigen Bereichen des Organismus wie der vorderen Augenkammer oder möglicherweise auch des Zentralnervensystems[31]. Dies würde, wenn überhaupt, nur einen kleinen Teil der Tumoren in ihrer Entstehung erklären.

Die antigenen Eigenschaften der Tumorzelle selbst können entscheidend sein: als Ausdruck der Selektion durch das Immunsystem sind solche Zellen übriggeblieben, die nicht mehr als fremd erkannt werden[32].
Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ist die Blockade der Tumorantigene mit vom Organismus abgegebenen Antikörpern, sodaß zytotoxische Zellen keine Angriffspunkte finden[33].
In den letzten Jahren ist die aktive beidseitige Wechselwirkung zwischen Tumorzelle und Wirtsorganismus stärker in den Vordergrund gerückt mit der Beschreibung zirkulierender Faktoren[34], die die zellvermittelte Immunität modifizieren[35]. Neben einer direkten Blockierung der antigenen Determinanten der Tumorzelle durch zirkulierende Antikörper oder der Vorstellung, daß Tumorantigen in die Zirkulation abgegeben wird und sich an die Paratope der sensibilisierten Lamphozyten bindet und sie somit "blind" macht[36] (Paratope sind die für die komplementären antigenen Determinanten spezifischen Bindungsstellen des Antikörpers), ist es aufgrund vielfacher Beobachtungen wahrscheinlich, daß membrangebundene Antigene nach Reaktion mit einem zirkulierenden Antikörper von der Zelloberfläche in Form löslicher Immunkomplexe abgegeben werden[37]. Als Hypothese wurde formuliert, daß diese Reaktion über eine verminderte Anfälligkeit der Tumorzellen gegenüber den Lymphozyten[38] oder über eine Bindung der Immunkomplexe an antigenspezifische Rezeptoren der Lymphozy-

ten[39] zu einer Blockade der Immunreaktion und damit zum "enhancement" des Tumors führen kann.
Die Komplexität der möglichen anti-Tumor-Effektormechanismen ist in folgender Graphik aufgezeigt (nach Price und Robins[40])

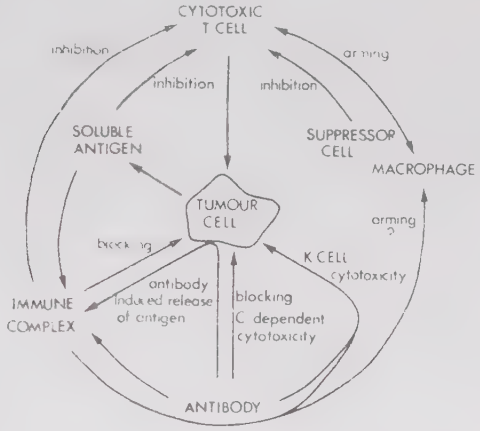


Abb. 1

2.4. Widersprüche gegen das Konzept der "Immunologischen Überwachung"

Ausgehend von der Theorie der immunologischen Überwachung wurde versucht, einige allgemeine Fragestellungen und Beobachtungen der Kanzerogenese deutlich zu machen. Diese Theorie ist allerdings in ihrer Gesamtheit nicht unwidersprochen geblieben. Es gibt gravierende Hinweise, die sie zu widerlegen scheinen. Die Problemstellung der Tumorimmulogie ist u.a. von Prehn (1972), Melief und Schwarz (1975), Möller und Möller (1978) von anderer Seite angegangen worden, ja sie stellen die hauptsächlich von Burnet verfochtene Theorie der "immunological surveillance" gegenüber neoplastischen Zellen generell in Frage.

Bei Patienten, die unter immunsuppressiver Therapie stehen, werde tatsächlich manchmal eine höhere Tumorrate gefunden, aber nur bestimmter Tumoren, was mit der Theorie nicht ganz zu erklären sei - vornehmlich Karzinome der Haut, Lippe und Cervix, bei denen die Rolle onkogener Viren diskutiert wird, und Tumoren lymphatischen Ursprungs[41]. Weiterhin sollte bei einem defekten Immunsystem die Entwicklung multiplerpolyklonaler Tumoren viel häufiger sein; aber das klinische Problem von Krebspatienten ist die unkontrollierte Verbreitung von Tumorzellen (Metastasierung) des etablierten Tumors, und nicht so sehr das Auftreten verschiedener Malignome nebeneinander[42]. So wird unterschieden zwischen einem primär nicht funktionstüchtigen Überwachungsmechanismus, der die Entstehung eines Tumors ermöglichen soll, und der Unfähigkeit einer immunologischen Antwort auf einen vorhandenen Tumor.
Tierversuche, besonders mit Mäusen, die eine genetisch determinierte Thymusaplasie - und damit eine angeborene Insuffizienz des Immunsystems aufweisen (sog. Nude-Mice), oder mit immunsuppressiv behandelten Tieren, haben weitere Fragen aufgeworfen, die mit dem Konzept der immunologischen Überwachung in seiner originalen Bedeutung nicht ohne weiteres zu vereinbaren sind[43].

2.5. Zusammenstellung der gesicherten und nicht-gesicherten Daten der Tumorimmunologie

Die z.T. wissenschaftlich konträr diskutierten Anschauungen sollen hier nicht im Einzelnen ausgebreitet werden. Es sollen abschließend - ohne in der Frage der Ätiologie und Pathogenese spekulieren zu wollen - einige Tatsachen und Beobachtungen aufgezeigt werden, die heute in der Tumorimmunologie als gesichert gelten, und dem gegenübergestellt werden, was nicht gesichert ist (modifizierte Übersicht von Nagel aus dem Jahr 1978[44]):
Gesichert ist, daß
- alle adäquat untersuchten tierexperimentell gebrauchten Tumoren Tumorantigene tragen

- transplantierte, dem Empfängerorganismus immunologisch fremde Tumoren als fremd erkannt und auf immunologischem Wege abgestoßen werden können. Dies gilt für Tier und Mensch
- beim Tier vor allem T-Zell-vermittelte Abwehrvorgänge für die Tumorabstoßung verantwortlich sind
- die beim Tier effektive Wirtsabwehr nur mit einer nach oben begrenzten Tumormasse (Antigenmenge) fertig werden kann
- die Immunabwehr in sich selbst durch konkurrierende Phänomene, die das Tumorwachstum sowohl hemmen als auch fördern können, unstabil ist, und die immunologische Wirt-Tumor-Beziehung im Verlauf des Tumorwachstums sich ändert
- die Tumormorbidität bei Mensch und Tier in einem immunsupprimierten Organismus höher ist als im immunologisch normalen
- Tumoren selbst, einmal etabliert, eine generelle Immundefiziens auslösen und der Beeinträchtigungsgrad der Immunkompetenz mit der Prognose korreliert ist
- Immunsupressive Faktoren sowohl vom Wirt als auch vom Tumor gebildet werden können
- durch geeignete Manipulationen am Immunsystem beim Tier ein Tumorwachstum beschleunigt werden kann (sog. Tumor-Enhancement)
- eine Immuntherapie gegenüber Tiertumoren wirksam sein kann, z.B. das Immunsystem sich durch unspezifische Stimulation mit günstigem Effekt auf den Tumorverlauf beeinflussen läßt
- auch in das menschliche Immunsystem mit Immunmodulatoren meßbar eingegriffen werden kann.

Nicht gesichert ist, daß
- Spontantumoren beim Tier oder beim Mensch tumorspezifische Antigene tragen
- sogenannte Tumorantigene spontaner Tumoren auch immunogen sind
- der sogenannten T-Zell-Immunität beim Menschen die gleich große Bedeutung zukommt wie beim Tier

- auch Immunreaktionen des menschlichen Organismus "überfordert" sind, sobald die absolute Tumorzellzahl eine obere kritische Grenze übersteigt
- der bei Tumorpatienten oft nachweisbare unspezifische Immundefekt Teilursache oder immer Folge des Tumorwachstums ist
- die nachgewiesenen immunsuppressiven Faktoren im Serum von Krebskranken wirklich eine Schlüsselrolle in der Regulation des Tumorwachstums spielen
- Tumor-Enhancement beim Menschen als Folge von Eingriffen am Immunsystem jemals sicher beobachtet wurde
- "Erfolge" mit Immuntherapie beim Menschen wirklich statistisch gesichert sind.

3. Allgemeines zur Immuntherapie von malignen Tumoren

Der Optimismus, mit dem Forscher an die Möglichkeiten der Immuntherapie über die tierexperimentellen Untersuchungen hinaus herangegangen sind, wird von Klinikern , die in der Verantwortung der Betreuung von Krebspatienten stehen, nicht ganz geteilt. Zu vieles ist noch ungeklärt, das Geschehen ist sehr komplex, vieles in seinen Wirkungen (und Nebenwirkungen) nicht zu überschauen. Es liegen unterschiedliche Beobachtungen vor; oft läßt sich nur feststellen, was passiert, die Interpretation, wie und warum etwas geschieht, ist meist nicht möglich. Es ist strittig, wie weit Analogieschlüsse zwischen der Human-Tumorimmunologie und tierexperimentellen Ergebnissen zulässig sind. Am Tiermodell kann man zu eindeutigen Aussagen kommen, weil mit sicher antigenen und immunogenen Transplantations- und Induktionstumoren in kontrollierten Wirtssituationen gearbeitet werden kann, während es sich beim Menschen immer um Spontantumoren handelt, die selber eine biologisch-heterogene Population darstellen und auf Abwehrmechanismen stoßen, über deren primäres ordnungsgemäßes Arbeiten und Zusammenwirken noch wenig bekannt ist.
In einigen klinischen Studien ist über Erfolge einer Immuntherapie, häufig kombiniert mit oder im Anschluß an übliche Therapieverfahren berichtet worden; und zweifelsohne ermöglicht es die Entwicklung und Verfeinerung wissenschaftlich-technischer Methoden, mehr über die Kontrolle des Tumorwachstums durch immunologische Reaktionen zu erfahren.
Durch Stimulierung von Immunmechanismen soll das Tumorwachstum unter Kontrolle gebracht werden und so ein Eingreifen vielleicht näher an den Ursachen des Geschehens versucht werden, als es operative, Radio- und Chemotherapie erlauben. Dies kann in unterschiedlicher Art und Weise geschehen; die Grundprinzipien in der Anwendung beim Menschen sind im folgenden beschrieben als

1. passive,
2. adoptive,

3. aktive spezifische und
4. aktive nicht-spezifische
Immuntherapie.

3.1. Passive Immuntherapie

Als passive Immunisierung wird hier die Gabe humoraler plasmatischer Antikörper verstanden[45]. Diese können eine spezifische wie unspezifische Wirkungsweise haben. Im ersten Fall wird ähnlich einer passiven Impfung dem Tumorträger Serum zugeführt, das durch Immunisierung eines Spenders gegen den betreffenden Tumor gewonnen wurde. Aus naheliegenden Gründen sind bisher Versuche mit Heteroantiseren von Tieren gemacht worden. Als unspezifische passive Immuntherapie wurde auch Alloantiserum von gesunden, nicht immunisierten Menschen genommen, ausgehend von der Vorstellung, daß dieses protektive Faktoren enthält, welche dem Tumorträger fehlen. Die zytolytischen Effekte, die bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen beobachtet wurden, sind aber eher als unspezifisch histokompatibilitätsantigen bedingt denn als "tumorantigen"-spezifisch gedeutet worden[46].
Eine Reserviertheit gegenüber Antikörper-assoziierter Immuntherapie wird auch mit der Möglichkeit eines provozierten "Tumorenhancement" begründet[47].
Die wenig erfolgreichen Versuche mit der passiven Immuntherapie stützen das Konzept, daß für die Tumorabwehr den zellbedingten Immunreaktionen die größere Bedeutung zukommt.

3.2. Adoptive Immuntherapie

Adoptive Immuntherapie bedeutet die Übertragung der Immunität von einem immunen Träger auf einen nicht-immunen oder immundefekten Empfänger mittels a)Lymphozyten oder b) ihren subzellulären Strukturen und Strukturprodukten[48].
a) Die Möglichkeiten der Übertragung von nichtsensibilisierten normalen Lymphozyten sind beim Menschen beschränkt, da anders als im Tierexperiment syngene Lymphozyten in der Regel nicht zur Verfügung stehen, allogene aber nur wenige Tage überleben können, da sie der Transplantationsabwehr anheimfallen.

Dazu besteht mit allogenem Material beim immuninkompetenten Wirt das Risiko einer Graft-versus-host - Reaktion. Dennoch wird bei akuten Leukämien der Versuch gemacht, das Immunsystem des Patienten durch Ganzkörperbestrahlung oder massiven Zytostatikaeinsatz vollständig zum Erliegen zu bringen und Knochenmark bzw. periphere Blutlymphozyten identischer HLA-Träger zu injizieren[49]. Versuche einer adoptiven Immuntherapie wurden schließlich mit allogenen sensibilisierten Lymphozyten unternommen[50]. Man wählte Patienten mit Tumoren des gleichen histologischen Typs, die sich in Remission befanden, und übertrug nach einer paarweisen Sensibilisierung Blutleukozyten kreuzweise. Um der bestehenden Gefahr der Tumorübertragung zu entgehen, nahm man auch in-vitro Immunisierungen der Lymphozyten vor durch unspezifische Stimulierung mit Mitogenen (PHA) oder spezifisch mit Tumorzellen [51].

c) Übertragbare subzelluläre Bestandteile oder Lymphozytenprodukte sind u.a. (1) ein dialysabler Transfer-Faktor, (2) Immun-RNS und (3) Lymphokine (Faktoren, die die funktionelle Aktivierung von Makrophagen, deren Hemmung der Auswanderung (MIF= migration inhibitory factors), Chemotaxie u.a. bewirken[52]. Hiermit können antigenspezifische Reaktionen übertragen werden (1) und (2) oder eine unspezifische Aktivierung von Makrophagen und des Retikuloendothelialen Systems (3) erfolgen.

Aktive spezifische oder unspezifische Immunstimulation zur Steigerung der körpereigenen Abwehr gegen Antigene, gegen die bereits eine, wenn auch nicht ausreichende, Immunität vorliegt, wird auch unter dem Begriff der Immunpotenzierung zusammengefaßt[53].

3.3. Aktive spezifische Immuntherapie

Überlegungen, daß die immunogenen Eigenschaften eines Tumors zu schwach ausgeprägt sind, haben dazu geführt, die Immunreaktivität durch Immunisierung mittels Tumorzellen bzw. Tumorzellextrakten mit und ohne Adjuvantien zu steigern. Eine Erhöhung der Immunogenität von Tumorzellen kann durch Modifizierung der Oberflächenantigene bewirkt werden. Allogenes oder autologes

Tumormaterial wird bezüglich seiner Replikationsfähigkeit inaktiviert[54]. Anschließend werden [illegible] und chemische Eingriffe die Oberflächenstrukturen der Zellen verändert[55]. Nach in der Regel intradermaler [illegible]-Applikation soll damit eine verbesserte Erkennbarkeit der Zellen als fremd und somit über eine Immunantwort gegenüber dem "Neo"antigen die Reaktivität auch gegenüber den relevanten Tumorzellenantigenen gesteigert werden.
Bei einigen Tumoren des Menschen ist über [illegible] Immunisierungsversuche mit unterschiedlichen Ergebnissen berichtet worden[57]. Dabei kam eine aktiv-spezifische Immuntherapie mit und ohne Adjuvans, z.B. BCG (siehe nächsten Abschnitt), zum Teil in Kombination mit Chemotherapeutika - um zuerst eine Verminderung der Tumormassen zu erzielen - zur Anwendung[58]. Anfangs berichteten besonders Mathé und Mitarbeiter von Erfolgen bei der Behandlung von Leukämien[59].

3.4. Aktive nicht-spezifische Immuntherapie

Diese Form der Immuntherapie maligner Tumoren spielt in der bisherigen klinischen Anwendung die größte Rolle. Von Tumorregressionen nach zufälliger oder künstlicher mikrobieller Infektion berichtet schon Coley Ende des letzten Jahrhunderts[60]. Heute kommen verschiedene Mittel zum Einsatz: BCG, Extrakte von Mykobakterien und Zellfraktionen, Cor ynebacterium parvum, Endotoxine in Form von Lipopolysacchariden, Levamisol[61], u.m. nur einige zu nennen. Alle sollen die Immunreaktion des Wirtsorganismus verändern. Die Beobachtungen, daß nach Applikation von Bacillus Calmette-Guérin Tiere vor Transplantations- und Induktionstumoren geschützt waren, führten zu einer großen Anzahl experimenteller und klinischer Arbeiten über die Anwendung von BCG in der Tumortherapie[62]. Es liegen unterschiedliche Ergebnisse vor, die in ihrer Widersprüchlichkeit auch in der nicht vorhandenen Standardisierung der BCG-Präparate begründet sind[63].
Sichere Erfolge wurden bei der intratumoralen Applikation beim Melanom berichtet[64]. Auch bei akuter myeloischer Leukämie

liegen verläßliche Daten vor, die die Effektivität einer immunstimulierenden Behandlung bei menschlichen malignen Erkrankungen wahrscheinlich erscheinen lassen[65].

Voraussetzung für einen günstigen Therapieeffekt sind u.a. eine vorhergehende Reduktion der Tumormasse (Verminderung der Antigenquantität und damit eventuell Aufhebung einer Immunparalyse durch den Tumor) durch konventionelle Therapieverfahren[66] bei Vermeidung einer gleichzeitigen langanhaltenden Immunsuppression durch verschiedene Therapiemodalitäten. Weiterhin wurde der positive Effekt der Kombination einer unspezifischen mit einer spezifischen Immuntherapie betont, z.B. Gabe von bestrahlten Tumorzellen und BCG bei Leukämien[67]. BCG scheint vorwiegend eine Aktivierung von Makrophagen und T-Lymphozyten zu bewirken, während B-Lymphozyten in verschiedener Weise beeinflußt werden: in ihrer Antikörperproduktion unbeeinflußt, gesteigert oder gehemmt[68].

Auch über Vakzine aus Corynebacterium parvum liegen Untersuchungen vor[69]. Es läßt sich besser standardisieren als BCG; die Wirkung auf die zellvermittelte Immunität ist von der Dosis wie auch von der Applikationsform abhängig, so aß sowohl über eine Unterdrückung wie über eine Steigerung der Reaktion berichtet werden konnte[70].

Levamisol, ein sythetisches Mittel, primär als Anthelmintikum in Gebrauch gekommen, ist bei einem großen Spektrum von Erkrankungen, bei denen eine Imbalance der immunologischen Homöostase bekannt ist oder vermutet wird (z.B. virale, bakterielle Infektionen, rheumatische Erkrankungen, primäre Immundefektssyndrome), angewandt worden[71]. Während der Behandlung verbesserten sich die immunologischen Funktionen in den meisten Fällen. Auch bei Krebspatienten wurde in einigen Studien die Aufrechterhaltung von Tumorremissionen, die Verhinderung der Ausbreitung der Erkrankung durch Metastasierung und die Verlängerungen der mittleren Überlebenszeiten beschrieben[72]. Ein positiver Effekt auf die Inzidenz und Schwere von interkurrenten Infektionen bei Patienten mit malignen Erkrankungen wird erwähnt[73].

Levamisol stellt die "normale" Funktion der Makrophagen und T-Lymphozyten bei in ihrer Immunitätslage beeinträchtigten Patienten wieder her; d.h. anders als z.B. Freundsches Adjuvans zeigt es keine oder nur geringe Wirkung auf die Zellen von gesunden Personen.
Zellfunktionen wie Phagozytosefähigkeit, Chemotaxie, Leukozytenmigrationshemmung, Leukozytenzytotoxizität, Nukleinsäure- und Proteinsynthese werden gefördert. Die T-Lymphozytenzahl wird in den Normbereich gehoben, während B-Lymphozytenzahlen ebenso wie der Serum-Immunglobulinspiegel entweder unbeeinflußt bleiben oder gesenkt werden [74].

Keine der Methoden der Immunstimulation zeigt bisher Ergebnisse, die als durchschlagend bezeichnet werden können. Zum Teil sind die Erfolge, wenn überhaupt, sehr mäßig, zum Teil liegen bei besseren Ergebnissen zu wenige detaillierte klinische Erfahrungen vor, die eine endgültige Wertung erlauben. So wird die Forschung und klinische Erprobung einer Immunstimulation in der Behandlung von krebskranken Patienten in der Hoffnung auf bessere Resultate fortgesetzt.

4. Theoretische und klinische Grundlagen der Studie

4.1. Allgemeines zur Methodik; die Problemstellung

Greift man beim Menschen durch gezielte Modulationen in das Immunsystem ein, sieht man die Ergebnisse im veränderten Krankheitsverlauf; im günstigsten Fall heißt das in der Ausheilung der Erkrankung. Medizinisch-wissenschaftliche Methoden erlauben es aber auch, Veränderungen auf organ- und zellularpathologischer Ebene zu beobachten, dieals mit den Immunreaktionen in bedeutendem Zusammenhang stehend betrachtet werden. Durch vergleichende Betrachtung einiger immunologischer Parameter können Aussagen über Prognosen möglich sein, wenn man konkordante Beobachtungen in der Langzeitkontrolle von Patienten feststellen konnte. So werden nicht nur die Lebenszeiten und Absterberaten - wie in Tierversuchen -, sondern auch einzelne Parameter (z.T. schon erwähnt auf den vorangegangenen Seiten), die in Kurzzeitbeobachtungen zu verfolgen sind, als mögliche Kriterien für eine Wertung einer Therapie herangezogen. Einige - auch für die hier durchgeführten Untersuchungen wesentliche - methodische Betrachtungen werden im folgenden angestellt, um zu einer Aussagefähigkeit über eine Immuntherapie zu kommen.

Des weiteren wird auf die Besonderheit der Chronischen Lymphatischen Leukämie innerhalb der neoplastischen Erkrankungen mit ihren immunologischen Defekten eingegangen, da hier beide Pfeiler des Immunsystems, der zelluläre und humorale Anteil, betroffen sind, was in seinen Folgen für die Patienten deletär sein kann, und sich darum die Frage einer Beeinflussung des Immunsystems durch spezifische Immunmodulatoren in noch weiterem Rahmen stellt.

4.2. Die Überprüfung der T-Lymphozyten-Funktionen und ihre Veränderungen bei Krebspatienten allgemein, bei der CLL im besonderen

Neben den humorale Antikörper produzierenden B-Lymphozyten und Plasmazellen kommt den T-Lymphozyten im Rahmen der spezifischen

Immunität bei der Abwehr von Antigenen eine große Bedeutung zu. Es sind verschiedene Funktionen dieser Zellen beschrieben worden[75].

Die Beziehungen zellvermittelter Immunreaktionen zum Tumorgeschehen sind schon diskutiert worden. Es sind Methoden entwickelt worden, die Funktionen der T-Lymphozyten bei Tumorpatienten in vivo wie in vitro zu überprüfen. Mit den weniger aufwendigen, dabei aber dennoch das ganze organische System umfassenden - wenn auch nicht kontrollierenden - in vivo-Untersuchungen in Form von Hauttests lassen sich bestimmte Reaktionen des Immunsystems provozieren, was von der Tuberkulinprobe als klassischem Beispiel für eine zelluläre Immunreaktion bekannt ist[76]. Hat ein Organismus einmal eine Infektion durchgemacht (auch latent), entwickelt sich beim Zweitkontakt über "memory cells"(wenige Lymphozyten, die über das komplementäre Paratop verfügen, um mit dem Antigen in Reaktion treten zu können, und die durch erhöhte Teilungsaktivität und Anregung anderer Lymphozyten und Aktivierung von Makrophagen zu erhöhter funktioneller Aktivität beitragen) eine verstärkte Reaktion [77]. Dies kann durch eine Zweitapplikation des Allergens auf oder in die Haut lokal sicht- und tastbar gemacht werden als Rötung, Infiltrat, Bläschen oder sogar eine Erosion[78]. Diese Reaktion hat ihr histologisches Korrelat in einem aus Lymphozyten und Makrophagen zusammengesetzten perivaskulären Infiltrat[79].

Die Ausführung der Hauttests hat zur Voraussetzung, daß man von Substanzen Gebrauch macht, die bei einer relativ großen Anzahl gesunder Menschen eine obligate Immunantwort auszulösen imstande sind - will man diese mit den Reaktionen bei Tumorpatienten vergleichen.

Bei diesen Recall-Antigenen, die für eine Aussagemöglichkeit durch den Test einen früheren Kontakt voraussetzen, sollte die Wahrscheinlichkeit und Vergleichbarkeit derselben für diesen möglichst groß sein. So werden häufiger die Pilze Candida albicans und Trichophyton, das Mumpsvirus oder Bakterienbestandteile wie Tuberkulin und Streptokinase-Strepto-

dornase verwandt, die ubiquitär vorkommen [8o].

Eine weitere Ausdrucksform zellulärer Immunität ist das allergische Kontaktekzem[81]. Hierbei tritt nach lokalem Primärkontakt - bei gegebener individueller Disposition - nach einer Inkubationsphase, in der es über den lokalen Antigenkontakt zu einer generalisierten spezifischen Sensibilisierung des gesamten Organismus kommt, bei erneutem Hautkontakt mit dem Allergen an jeder beliebigen Stelle der Körperoberfläche eine typische entzündliche Reaktion des betreffenden Hautareals zutage, wie sie oben beschrieben wurde. Als Kontaktallergen findet DNCB (Dinitrochlorbenzol) die größte Verwendung. Diese synthetische Substanz führt bei etwa 9o % aller Normalpersonen zu einer Sensibilisierung [82], d.h. führt als bis dahin dem Immunsystem unbekannte Substanz zu einer spezifischen Reaktion. E s besteht eine Altersabhängigkeit; in der Altersgruppe, die d em hier untersuchten Patientenkollektiv entspricht, zeigen 75 % der getesteten Personen eine positive Reaktion[83].

In zahlreichen Arbeiten ist den bei malignen Erkrankungen aufgetretenen Veränderungen der Immunantworten nachgegangen worden[84]. Signifikante Unterschiede bei Krebspatienten im Vergleich zu einem Normalkollektiv in der Reaktion auf DNCB wurden in vielen Studien mitgeteilt[85]. Auch Aufschlüsselungen nach Krankheitsstadien der jeweiligen Neoplasien wurden vorgenommen, wobei in mehreren Arbeiten zum Ausdruck kommt, daß der DNCB-Testausfall häufig positiv mit dem Krankheitsverlauf korreliert, sowohl was eine Besserung als auch eine Verschlechterung betrifft [86]. Die Ergebnisse von Untersuchungen mit Infektionsallergenen waren variabler und konnten nicht so eindeutig interpretiert werden , aber auch hier scheint eine Abhängigkeit vom Krankheitsstadium zu bestehen[87]. Ein strikter Vergleich von Ergebnissen aus den Einzelarbeiten ist meist nicht durchführbar; die untersuchten Patientenkollektive sind oft heterogen zusammengesetzt, die Methodik der Untersuchungen ist zum Teil sehr unterschiedlich. Die häufig widersprüchlichen Befunde haben sicherlich zum Teil hierin ihre Ursachen.So sind verallgemeinernde Aussagen nur in beschränktem Ausmaß möglich.

Die in der vorliegenden Arbeit betrachtete Erkrankung ist bisher auch schon einige Male auf den Patienten-Immunstatus untersucht worden.
Cone und Uhr[88] haben 1964 berichtet, daß Hauttests mit DNFB (Dinitrofluorbenzol, es besteht Kreuzsensibilität zu DNCB) w esentlich seltener positiv ausfallen als bei einem Normalkollektiv; dagegen fand sich die Reaktion auf ubiquitäre Infektionsallergene weitgehend intakt. Ähnliche Ergebnisse berichtet die Arbeitsgruppe um Block 1969 bezüglich der Infektionsallergene, die Reaktion auf DNCB war aber bei einem größeren Teil der Patienten positiv[89]. Geringere Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen des verzögerten Typs wurde auch von Hartl und Hayduk 1967 herausgestellt[9o] . Eine überwiegend intakte Reaktion auf Recall-Antigene wiesen auch Twomey und Douglass 1974 nach [91]. Hersh et al. beschrieben 197o fast 7o % ihrer untersuchten Patienten mit CLL als positiv reagierend auf KLH (Keyhole limpet hemocyanin - ein Kontaktallergikum ähnlich DNCB)[92] .
Auch in vitro-Untersuchungen wurden vorgenommen. Die T-Lymphozytentransformation auf spezifische wie ungezifische Mitogene (z.B. Recall-Antigene respektive PHA) ist stark erniedrigt. Dies wird u.a. von Theml (1974) und Twomey and Douglass (1974) [93] dahingehend interpretiert, daß in leukämischem Blut die T-Lymphozyten in relativ geringer Konzentration vorliegen und so die PHA-Stimulierbarkeit der Gesamtblutmenge/Volumen herabgesetzt ist. Wybran et al. konnten normal reagierende T-Zellen aus dem Blut von Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie isolieren (1973)[94], es konnte aber keine Aussage gemacht werden, daß alle T-Zellen normales Verhalten gegenüber Mitogenen zeigen, d.h. wieweit die T-Lymphozyten selbst nicht einen Defekt aufweisen.
So ließen sich in einigen Arbeiten die Diskrepanzen von in vivo- mit gleichzeitig durchgeführten in vitro-Untersuchungen erklären. In diesem Zusammenhang weisen weiterhin Spengler et al.[95] generell auf divergierende Ergebnisse bei Verwendung von autologem und homologem Plasma zur Zellkultivierung hin. Bei er-

s terem zeigen die Zellen eine herabgesetzte, beim zweiten eine wesentlich verbesserte Reaktivität, was erneut die Frage nach immunregulierenden humoralen Faktoren aufwirft.

Festzuhalten bleibt, daß der Immunstatus von Patienten mit einer Chronischen Lymphatischen Leukämie anders aussieht als bei Normalpersonen. Auf die Veränderungen in der Bildung humoraler Antikörper wird noch bei der Beschreibung des Krankheitsbildes hingewiesen. Bei der Darstellung der zellvermittelten Immunität wurden in vitro-Untersuchungen aufgeführt, die die gefundenen Änderungen im Gegensatz zu anderen malignen Erkrankungen[96)] auch mit der bei der CLL besonderen Zellkinetik (siehe im Folgenden) verständlich machen könnten. Die Abweichungen der Hautreaktionen vom Spättyp (als in vivo-System) gegenüber Normalkollektiven finden dadurch aber keine vollständige Erklärung, was einen Defekt auch im System der zellulären Immunität wahrscheinlich macht, wie er bei vielen Neoplasien beschrieben worden ist.

4.3. Die Chronische Lymphatische Leukämie

Die CLL wird zu den malignen Lymphomen von niedrigem Malignitätsgrad gezählt[97)]. Sie ist vorzugsweise eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters mit dem Häufigkeitsgipfel im 6.-7. Lebensjahrzehnt. Die Variabilität der spontanen Krankheitsverläufe ist groß. Die Prognose kann, u.a. auch abhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung, durchaus dem durchschnittlichen Sterbealter der Bevölkerung entsprechen. So ist auch nur in etwa 2/3 der Fälle eine direkte Beziehung der Todesursache zur Krankheit herzustellen, der restliche Anteil steht nicht damit in Zusammenhang (wie Myokardininfarkt, Diabetes mellitus usw.[98)].

Nach der Beschreibung der CLL durch Dameshek 1967 als "Akkumulations- Erkrankung immunologisch inkompetenter Lymphozyten" [99)] sind in den folgenden Jahren weitere zytochemische, immunologische und kinetische Daten für ein Verständnis dieser Erkrankung gesammelt worden[100)]. Einige pathomechanische Daten seien erwähnt: es entwickelt sich aufgrund einer

ätiologisch noch nicht faßbaren Störung primär generalisiert eine Proliferation einer monoklonalen Population von Lymphozyten mit B-Zellcharakteristika, die sich aber morphologisch und funktionell - z.B. durch ungenügende Immunglobulinsezernierung, gestörte Weiterentwicklung zu Plasmazellen - von normalen B-Lymphozyten unterscheiden[101]. Sehr selten können auch CLL-Erkrankungen beobachtet werden, die sich von T-Zellen ableiten[102].

Das normalerweise bestehende Gleichgewicht zwischen Produktion und physiologischem Verlust bzw. Verbrauch von Zellen gleicher Art ist erheblich gestört: die tägliche Neuproduktion von langlebigen Lymphozyten ist bis auf das Zehnfache gesteigert, ihre mittlere Lebensdauer gleichzeitig auf 4 bis 5 Jahre verlängert (normal 1-1,5 Jahre); die Produktion kurzlebiger Lymphozyten mit normal erhaltener mittlerer Lebenszeit von 5-12 Tagen ist ebenfalls stark erhöht. Die ersten beiden Punkte hauptsächlich erklären, rein formal-rechnerisch, - bei gegenüber dem Normalkollektiv relativ gleichbleibendem Anteil der rasch und langsam umgesetzten Lymphozytenpopulationen - die massive Zellakkumulation .

Darüberhinaus kommt es zu Rezirkulationsstörungen der wahrscheinlich an der Oberfläche alterierten neoplastischen Zellen über das Blut und die Lymphe in den Ductus Thoracicus[103].

Das sich so entwickelnde pathomechanische Bild führt - außer zu einer im Differentialblutbild festzustellenden relativen Lymphozytose mit bis zu 100 % Lymphozyten, die einer absoluten Lymphozytose mit mehreren 10.000 bis 100.000 Lymphozyten / mm^3 Blut entsprechen kann[104] - zur Vergrößerung der lymphatischen Organe und einer diffusen Infiltration der Gewebe, was sich klinisch meist als generalisierte Lymphadenopathie, Hepato- und Splenomegalie, Beteiligung der Haut, der Blutgefäße usw. zeigen kann. Wichtig für das klinische Verständnis der Erkrankung sind vor allem das immunologische Defektsyndrom und die mit der Ausweitung der Lymphozytenproduktion verbundene Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark mit den Folgen einer zunehmenden Anämie und Throm-

bozytopenie (die im Rahmen der Erkrankung aber auch autoimmunologisch bedingt sein können [105]).
Die meist vorhandene Hypogammaglobulinämie ist Ausdruck des Mangels an Immunglobulinen. Die Vermehrung der Lymphozyten mit Ig-Determinanten, die als Vorstufen Ig-sezernierender Zellen angesehen werden können, steht in auffallendem Gegensatz zum Mangel vollentwickelter Plasmazellen[106]. Obwohl die malignen Zellen monoklonalen Ursprungs sind, sind auch andere immunglobulinsezernierende Zellen in ihrer Funktion beeinträchtigt, was sich in erniedrigten Serumspiegeln hauptsächlich der Antikörper der Ig M-Klasse, aber auch der Ig G, Ig A und Ig E äußert[107]. Auf welcher Stufe der Zellentwicklung diese Negativ-Beeinflussung liegt - eventuell durch Verdrängungserscheinungen in den blutbildenden Organen - ist noch unbekannt.

Diese Immundefekte bedingen ein gehäuftes Auftreten von Infekten verschiedenster Art, die oft nur schwer therapeutisch zu beeinflussen sind. Bei fast der Hälfte der Patienten wird eine Infektion als Todesursache angegeben[108].

Die beschriebenen Pathomechanismen lassen verschiedene theoretische Möglichkeiten einer Einflußnahme auf das Krankheitsgeschehen ersichtlich werden: auf die Produktionssteigerung, die Abbaustörung, die lymphatischen Infiltrationen, den Immundefekt. Auch die große Variabilität der spontanen Krankheitsverläufe mit unterschiedlicher Komplikationsentwicklung läßt - solange man therapeutisch nicht an der Ursache, sondern meist nur an den Erscheinungen und Folgen ansetzen kann - eine differenzierte Behandlung sinnvoll erscheinen. Im allgemeinen kommen zunächst Alkylantien (Chlorambucil = Leukeran^{R} oder Cyclophosphamid = Endoxan^{R}) zum Einsatz, die nicht allein an proliferierenden Zellen angreifen, sondern auch die Elimation der in der Ruhephase (G_0) befindlichen Lymphozyten beschleunigen sollen, somit also neben einem antiproliferativen auch einen depletierenden Effekt haben können. Ein Angriffspunkt in der Synthese wie im Abbau wird auch den häufig gebrauchten Glukokortikoiden zugeschrieben. Weitere Maßnahmen, mit zum

Teil allerdings schon erheblichem Aufwand, sind lokale Lymphom- und Milzbestrahlung, Leukopherese, extrakorporale Blutbestrahlung und Ganzkörperbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 15o rad in 1o Einzelfraktionen, von der erstaunlich gute Ergebnisse berichtet worden sind[1o9]. Bei den Steroiden wie bei den Alky lantien soll es zu einer kurzfristigen stärkeren Immunsuppression, danach aber zu einer in vitro gemessenen PHA-Reaktionssteigerung kommen, letzteres ebenso bei der extrakorporalen Blut- und der Ganzkörperbestrahlung[11o].

5. Zielsetzung der vorliegenden Studie

Die Chronische Lymphatische Leukämie als maligne Erkrankung des Blutsystems weist gegenüber anderen Malignomen die Besonderheit auf, daß außer dem für alle bösartigen Erkrankungen diskutierten Defekt des T-Lymphozytensystems der zweite Pfeiler des spezifischen Immunsystems, die von funktionstüchtigen B-Lymphozyten abhängige humorale Immunität, primär betroffen ist. Somit liegt ein humorales und zelluläres Defektsyndrom vor. Bei dieser Arbeit stand neben der Frage nach der Beeinflußbarkeit des T-Zellsystems in Richtung einer antineoplastischen Wirkung auch die Frage im Raum, ob sich die B-Zellaktivität verändert, indem z.B. Populationen von B-Lymphozyten in ihrer Antikörpersynthese beeinflußt werden.

10 Patienten wurden über 5 Wochen mit einem Medikament behandelt, das eine immunstimulierende Wirkung besitzen soll: BM 12.531 = Azimexon^{R}, Boehringer, Mannheim; 2 mal/Woche 2oo mg i.v.
Der Verlauf der Behandlung wurde durch klinische und labortechnische Parameter beobachtet, insbesondere die Veränderungen des Immunstatus. Es wurde also ein intrapersonaler Vergleich vor, während und nach Therapie angestellt, um etwas über die Wirksamkeit oder Nichtwirksamkeit des Präparates aussagen zu können.

6. Das Pharmakon; Patienten; Material und Methoden

6.1. Das in dieser Studie zur Anwendung gekommene Pharmakon

Bisher sind als unspezifische Aktiv-Immuntherapeutika hauptsächlich Substanzen mikrobiologischen Ursprungs benutzt worden wie BCG, Corynebacterium parvum, Vaccinia Virus, Bestandteile von Mykobakterien (MER = methanol extracted residue, CWS = cellwall skeleton) u.a.. Es sind dies hochmolekulare, chemisch nicht reine Verbindungen; auf die damit verbundenen Schwierigkeiten wurde am Beispiel des BCG hingewiesen.
Das schon erwähnte Levamisol und weitere, in jüngster Zeit künstlich hergestellte Verbindungen sind niedermolekular und

liegen chemisch rein vor. Für experimentelle und klinische Untersuchungen ist damit eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse über exakte Dosierung, Standardisierung usw. möglich.
Eins dieser Präparate, ein chemisch relativ einfach aufgebautes Cyanaziridin-Derivat (2 - (2 - Cyanaziridinyl -(1)) - 2 - (2 - carbamoylaziridinyl - (1) - propan, Molgewicht 194, Summenformel $C_9H_{14}N_4O$ [111] ist in dieser Studie für die Immunstimulation zur Anwendung gekommen.
Es liegen bisher nicht so viele Daten vor, wie z.B. die Levamisol-Studien liefern; die Wirkungen wurden vornehmlich im Tierexperiment beobachtet. Da keinerlei toxische Nebenwirkungen festgestellt werden konnten, ist es nunmehr auch zur klinischen Erprobung gekommen.

Die kanzerostatische und immunstimulierende Wirkung dieser Präparategruppe wurde 1974 von Bicker[112] entdeckt und inzwischen in mehreren Arbeiten untersucht[113]. Außer einer Wirkung auf das Tumorgeschehen wird im Tierexperiment auch ein Einfluß auf Infektionen viraler, bakterieller und mykotischer Genese beobachtet[114].
Ergebnisse aus Tierexperimenten:

1. Wirkung auf Transplantationstumoren
In Abhängigkeit von Zeitpunkt und Applikation und der Dosierung des Medikaments konnten unterschiedliche, teilweise statistisch signifikante Reduktionen des Tumorgewichts festgestellt werden (Applikation Stunden bis Tage vor der Tumorokulation in mittlerer Dosierung; eine einmalige Gabe nach der Einimpfung beeinflußte das Tumorwachstum nicht signifikant, ebensowenig hohe Dosierungen[115].

2. Einfluß auf das weiße Blutbild
Gesunde Tiere erhielten eine einmalige oder tägliche i.v. - oder p.o.-Applikation. Es kam zu einer Leukozytose mit Maximum am 5. Tag nach einmaliger Gabe bzw. am 7. Tag nach täglicher Gabe, wobei anschließend trotz weiterer Applikation ein Abfall der Leukozytenanzahl auf das Niveau der Kontrolltiere

erfolgte.
Eine durch das Alkylans Cyclophosphamid induzierte Leukozytendepression konnte durch das Präparat in "prophylaktischer" und "therapeutischer" Gabe teilweise kompensiert werden[116]. Da die Streubreite der Differentialblutbilder erheblich war, konnte keine eindeutige Aussage über die unterschiedliche Beeinflussung der verschiedenen Blutzellsysteme getroffen werden[117].

3. Beeinflussung der zellulären Immunreaktion
In den beschriebenen Fällen der in vivo-Untersuchungen konnte in einer Dosis-Wirkungs-Beziehung eine Verstärkung der delayed-type- hypersensitivity - Reaktion beobachtet werden[118]. Dies wird als Verstärkung der T-Zell-Aktivität interpretiert in Verbindung mit einer Makrophagenaktivierung[119].
Die erhöhte Lymphozytentransformationsrate in vitro unter PHA und Concavalin A [120] spricht ebenfalls für eine Stimulation zellvermittelter Immunvorgänge.

4. Beeinflussung der humoralen Immunantwort
Unter der Anwendung des Präparats konnte auch eine Beeinflussung der Zahl der B-Lymphozyten, hier vor allem Ig M - produzierender Zellen, festgestellt werden im Sinne einer Stimulation wie auch einer Suppression[121]. Dies war neben der Dosis auch deutlich vom Zeitpunkt der Medikation abhängig.

5. Untersuchungen beim Menschen
In einer Studie liegen Ergebnisse einer Immunstimulation bei Krebspatienten mit einem Vorgänger-Präparat der in dieser Untersuchung zur Anwendung gekommenen Substanz vor[122].
Bei Patienten in fortgeschrittenen Tumorstadien wurde nach einer einzelnen intravenösen Injektion des Medikaments die Beeinflussung folgender Parameter gemessen: in vivo Spättyp-Reaktionen der Haut auf die Recall-Antigene Tuberkulin, Streptokinase-Streptodornase, Mumps, Toxoplasmin und Candida, sowie auf das Primär-Antigen DNCB; in vitro Lymphozytentransformation durch Phytohaemagglutinin und Pokeweed Mitogen. Bei den Hautreaktionen zeigte sich bei den meisten Patienten eine verstärkte Reaktion gegenüber den Recall-Antigenen. 3/6 der Pa-

tienten zeigten eine negativ-positive Konversion, einer eine verstärkte Reaktion auf DNCB. Signifikante Veränderungen gegenüber PHA bzw. PWM konnten bei fünf bzw. vier der sechs Patienten im Sinne einer Verstärkung, bei einem bzw. zwei Patienten im Sinne einer Abschwächung festgestellt werden. Eine positive Korrelation mit denen in vivo war nicht gegeben, denn überraschenderweise zeigten diese Patienten keine Abschwächung, eher eine Verstärkung der Reaktion im Hauttest. Diese wenigen Daten erlauben es nicht, eine Aussage über die Wertigkeit dieser Medikamentengruppe zu machen.

6.2. Patienten (siehe auch Abb.2)

10 Patienten im Alter zwischen 55 und 79 Jahren, Durchschnittsalter 66,6 Jahre, wurden untersucht und behandelt. 7 von ihnen waren männlichen, 3 weiblichen Geschlechts. Sie befanden sich in der ambulanten Betreuung der Medizinischen Klinik (Dir. : Prof. Dengler) und der Medizinischen Poliklinik (Dir.: Prof. Krück) der Universität Bonn.
Die Sicherung der Diagnose war durch zytologische Blut- und Knochenmarkbefunde gegeben, bei einem Teil der Patienten zusätzlich durch zytochemische Untersuchungen (PAS, Peroxidase, beta-Glucoronidase sowie saure Phosphatase mit und ohne Tartrathemmung) bestätigt. Nach der von Rai et al. gegebenen klinischen Stadieneinteilung der Chronischen Lymphatischen Leukämie[123] waren 2 Patienten im Stadium I, d.h. wiesen eine Lymphozytose und vergrößerte Lymphknoten auf, 8 Patienten im Stadium II mit einer Lymphozytose und vergrößerter Leber und/ oder Milz. Keiner der Patienten hatte mindestens innerhalb der letzten 3 Monate vor Therapiebeginn eine zystostatische Behandlung erfahren.

Abb. 2: Untersuchte und behandelte Patienten

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Krankheits-stadium	Diagnose bekannt seit (Monaten)	antineoplastische Vorbehandlung
H.R.	m	69	II	36	Ultralan^{R} Leukeran^{R}
H.W.	w	56	I	26	-
E.D.	w	61	II	48	Leukeran^{R}
E.M.	w	55	II	6	-
K.L.	m	68	II	12	-
C.B.	m	66	II	9o	Leukeran^{R}
P.B.	m	76	II	8	Leukeran^{R}
K.B.	m	67	II	12o	Leukeran^{R} Ultralan^{R}
W.T.	m	71	II	18	Ultralan^{R} Endoxan^{R}
EA.B.	m	79	I	2	-

6.3 Durchgeführte Untersuchungen zur Überprüfung der medikamenten-induzierten Veränderungen:

- Hauttests als Parameter der T-Zell-Funktion
- Differenzierung von B- und T-Lymphozyten
- Bestimmung der Serumglobulinspiegel
- Blutbild, Gesamteiweiß und -fraktionen, Harnsäure
- LDH, GPT, gammaGT zur Frage der Hepato- sowie Kreatinin zur Frage der Nephrotoxizität
- Lymphknotenstatus, lymphatische Infiltration in Leber und Milz
- in vitro Stammzellkulturen des peripheren Bluts.

6.3.1. Hauttests als Parameter der T-Lymphozyten-Funktion

Als in vivo-Parameter der T-Zell-Funktion dienten Hauttests mit DNCB (1-Chlor-2,4-dinitrobenzol) (Merck,Darmstadt) und 4 ubiquitäre Antigene, nämlich Streptokinase 5o Einheiten (Varidase: Streptokinase-Streptodornase, Lederle, München), Candida albicans 1+999 (Allergopharma, Reinbeck), Trichophyton o,5 % (Bencard, Firma Wülfing, Neuss) und Tuberkulin GT Stärke 1 (Behring, Marburg).

Der DNCB-Test wurde nach der von Bleumink beschriebenen Methode[124] durchgeführt. Alle Patienten wurden mit o,1 ml einer 2 %igen Lösung = 2ooo µg sensibilisiert. 14 Tage später erfolgte die Testung mit je o,o1 ml o,3 % = 3o µg, o,1 % = 1o µg und o,o3 % = 3 µg DNCB-Lösung, in gleicher Weise während und nach Therapie. Da heute genormte Epikutan-Testpflaster zur Verfügung stehen (Testflächendurchmesser 1o mm), wurden die Lösungen darauf aufgebracht (Leukotest, Beiersdorf, Hamburg) und bei jedem Test an anderer Stelle auf den Rücken des Patienten geklebt. Das Pflaster wurde nach 24 Stunden entfernt, die Reaktionen auf die 3, 1o und 3o µg DNCB nach 48 Stunden abgelesen und nach folgenden Kriterien gewertet (s.Abb. 4) : Positiv auf der Reaktionsstufe I ist der Test, wenn eine der drei Testregionen als Ausdruck einer lymphozytären Infiltration eine Induration zeigt. Reaktionsstufe II liegt vor bei 2 Induratio-

nen oder einer Vesikulation, Stufe III bei 3 Indurationen oder 2 Vesikulationen, Stufe IV bei 3 Vesikulationen, Stufe V bei einer Ulzeration. Eine Rötung allein wird wegen der nicht sicheren Abgrenzung von einer lokal-toxischen Reaktion als negativ gewertet[125].

Abb. 4: DNCB-Test

Grad der Reaktion	Testkonzentrationen 0,3%	0,1%	0,03%
V	4	3	3
IV	3	3	3
III	3	3	2
II	3	2	1
I	2	1	0
0	1/0	0	0

1 = Rötung
2 = Rötung und Induration
3 = Vesikulation
4 = Ulzeration

Bei den Hauttests mit den Recall-Antigenen wurde nach Desinfektion jeweils 0,1 ml der Testlösung mit einer feinen Kanüle dem Patienten auf dem Rücken intradermal appliziert. Die Reaktion wurde nach 48 Stunden abgelesen und nach Reaktionsgröße und -stärke (Induration, Vesikulation, Ulzeration) beurteilt. Der Test wurde als positiv gewertet, wenn mindestens eine Induration von 5 mm vorlag. Als Kontroll-Test, um etwaige unspezifische Reaktionen oder mechanisch-irritative Effekte anzuzeigen, wurde Kochsalz appliziert.

6.3.2 Saure Alpha-Naphthyl-Acetat-Esterase-Färbung zur Differenzierung von B- und T-Lymphozyten

Um quantitative Änderungen der Anteile der Lymphozytensubpopulationen im Verlauf der Behandlung beurteilen zu können, wurde eine Aufschlüsselung der zahlenmäßigen Anteile der B- und T-Lymphozyten an den Gesamtlymphozyten vorgenommen. In Anlehnung an Kulenkampff und Mitarbeiter[126] wurden Ausstriche peripheren Blutes wie folgt behandelt: Fixierung des Ausstrichs in 2,5 % Glutaraldehyd, der mit o,1 N NaOH auf pH 7,2 eingestellt ist, für lo min. bei 4°C gelassen. Nach Waschen Inkubation der fixierten Ausstriche in Küvetten mit Lösung I,II,III und IV für 3 Stdn. im Wasserbad bei 37°C. (Lösung I: Filtrat einer erwärmten 4 %igen Pararosanilinlösung (Eastman Organic Chemicals, USA) (5 ml) mit 1 ml konzentrierter HCl, Lösung II: 4 % Natriumnitritlösung. Lösung III: 4o ml o,7 molarer Phosphatpuffer pH 5. Lösung I und II in äquivalenten Mengen (je 2 ml) 1 min. hexazotiert und in Lösung III aufgelöst. Lösung IV : lo mg Alpha-Naphthyl-Acetat (Serva-Feinbiochemica, Heidelberg) in o,4 ml Aceton gelöst. Lösung I+II+III mit 2 N NaOH auf pH 5,8 eingestellt und in Lösung IV gelöst.) Nach Inkubation 3-minütiges Waschen der ANAE-gefärbten Ausstriche und Kerngegenfärbung mit 2 %igem Methylgrün über 3 min.

6.3.3 Serumimmunglobulinspiegel

Die Serumkonzentrationen zirkulierender Immunglobuline als Ausdruck der funktionellen Aktivität der B-Lymphozyten und Plasmazellen wurden für die Immunglobuline der Typen G, A und M durch Immundiffusion nach Mancini (Tri-Partigen, Behring, Marburg), für die Ig E durch Radioimmunoassay (Phadebas Ig E Prist, Pharmacia Diagnostica, Freiburg) ermittelt.

6.3.4 Blutbild, Eiweiß, Harnsäure

Im Rahmen der klinikü blichen Methoden wurden folgende Werte festgehalten: Hämoglobin, Erythrozytenzahl, relative Retikulozytenzahl, Thrombozyten, Leukozyten mit Differentialblutbild. Es wurden das Gesamteiweiß als auch papierelektrophoretisch der Anteil der einzelnen Eiweißfraktionen festgestellt.

Als Parameter für einen möglicherweise provozierten Zellzerfall dienten die Harnsäurewerte.

6.3.5 Toxizitätsfragen

Um eine hepato- und nephrotoxische Wirkung des Medikaments auszuschließen, wurden die LDH, GPT und gamma-GT sowie der Kreatininwert kliniküblich bestimmt.

6.3.6 Lymphatische Infiltration

Zur Beurteilung der lymphatischen Infiltration wurde ein Lymphknotenstatus der Patienten erhoben. Soweit möglich, wurden cervicale, axilläre und inguinale Lymphknoten ausgemessen und im Verlauf in ihrer Größenveränderung beobachtet.
Weiterhin wurden Leber- und Milzgröße sonographisch bestimmt.

6.3.7 In vitro-Kultur Granulozyten- und Makrophagen-bildender Stammzellen des peripheren Bluts

Außer im Knochenmark sind auch im strömenden Blut multipotente wie determinierte Stammzellen aller Blutzellen aufzufinden[1 28)]. Progenitorzellen = determinierte Stammzellen können in in vitro-Systemen quantitativ ausgewertet werden durch ihre Fähigkeit, klonale Kolonien zu bilden. Da der Wirkungsmechanismus einer Immuntherapie auf zellulärer Ebene weitgehend unbekannt ist, sollte versucht werden, eventuell eintretende numerische Änderungen auf Stammzellebene zu erfassen.
Bei dem Präparat BM 12.531 wird eine Wirkung hauptsächlich auf die zellulär gebundene Immunität postuliert[129)], für die vornehmlich T-Lymphozyten verantwortlich sind. So ist ein Anstieg der lymphatisch determinierten denkbar, unter Vernachlässigung anderer po etischer Systeme, die alle über die undeterminierten Stammzellen in Beziehung stehen.
Aus technischen Gründen wurden nicht Lymphozyten- , sondern Granulozyten- und Makrophagenbildende Stammzellkolonien beobachtet. Findet bei diesen ein Anstieg statt, wäre ein Einfluß auf die myeloische Reihe zu diskutieren, kommt es zu einem Abfall, könnte dies als ein indirekter Hinweis für einen möglichen "shift" in Richtung der lymphatischen sein.

Die CFUc's (Colony Forming Unit-culture) wurden in Anlehnung an Stephenson und Mitarbeiter[130] durchgeführt. 1 ml venöses Blut wurde direkt nach Entnahme vom Patienten durch Zugabe von 50 Einheiten Heparin (Liquemin^{R}) ungerinnbar gemacht. 1 ml heparinisiertes Blut wurde mit 1 ml Hanks Balanced Salt Solution (HBSS) verdünnt. Zum Isolieren mononukleärer Zellen - unter denen sich die Stammzellen befinden - wurde mit 1 ml Lymphozytenmedium (Flow, Bonn) unterschichtet und die Trennung mit Hilfe der Dichtegradiententrifugation[131] durchgeführt (20 min. zentrifugiert bei 2400 Upm, Raumtemperatur). Anschließend 3-maliges Waschen in Hanks BSS. Beim letzten Mal wurde die Probe in Kulturmedium aufgeschüttelt (Kulturmedium bestehend aus 10 %igem fetalen Kälberserum in Alphamedium (Flow).
Die in vitro-Kulturen benötigen, ähnlich wie die Stammzellen in vivo[1 32], für ihr Wachstum einen spezifischen Faktor, Colony Stimulating Factor CSF, der in einem "conditiond medium" enthalten ist. Dieses conditioned medium wurde in Anlehnung an Iscove[133] aus PHA-stimulierten Leukozyten gewonnen (1x10^{6} Leukozyten/ml Kulturmedium wurden mit 0,5 % PHA (Microbiological Associates, Bethesda Maryland, USA) versetzt und 7 Tage lang im Brutschrank bei 37°C, 5 % CO_2, 100 % Luftfeuchtigkeit gehalten. Der anschließend steril filtrierte Überstand ergab das conditioned medium.) In eine sterile Petrischale wurden abschließend gegeben: ca. 1x10^{5} Zellen (im coulter counter gezählt) in 0,1 ml Kulturmedium, 0,15 ml conditioned medium, 0,75 ml freies Kulturmedium mit Zusatz von 1,0 ml Rinderplasma (um die Kultur hemisolide zu halten). Nach 14-tägiger Lagerung im Brutschrank bei 37°C, 5 % CO_2, 100 % Luftfeuchte wurden die gebildeten Zellhaufen ausgezählt. Ansammlungen von mehr als 50 Zellen wurden als Kolonien gewertet.

7. Ergebnisse

7.1. Hauttests

7.1.1. DNCB (Abb. 5 und 6)

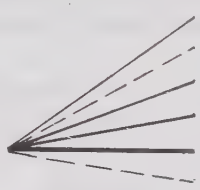
Von den 10 Patienten ließen sich vor Behandlung 4 gegen DNCB sensibilisieren : 2 von ihnen waren positiv auf Reaktionsstufe I, einer auf der Reaktionsstufe II und einer auf einer von Anfang an hohen Stufe IV. Unter der Therapie kam es bei ihnen zu einer allmählich stärker werdenden Reaktion, 4 Wochen nach Therapie reagierten 2 auf einer 1 Grad, 2 auf einer 2 Grad höheren Empfindlichkeitsstufe.
Von den 6 anfangs DNCB-negativen Patienten zeigte einer unter der Therapie eine Konversion der Hautreaktion; diese Reaktion wurde nach der 3. Therapiewoche bis über das Ende der Therapie noch stärker. Die anderen 5 Patienten wiesen keine Veränderung der negativen Reaktionslage auf. 3 von ihnen wurden nach Therapieende noch einmal mit 2000 µg DNCB sensibilisiert und anschließend getestet, jedoch ohne positiven Erfolg.

Abb. 5 : Reaktionsgrade auf DNCB im Verlauf der Therapie

Patient	vor Ther.	während Therapie	eine Woche nach Therapie	vier Wochen nach Therapie
H.R.	I	I	II	III
H.W.	I	III	III	III
E.D.	II	III	III	III
E.M.	0	0	0	0
K.L.	IV	IV	IV	V
C.B.	0	0	0	0
P.B.	0	0	0	0
K.B.	0	0	0	0
W.T.	0	0	0	0
EA.B.	0	I	III	IV

Abb. 6 : Änderung der Empfindlichkeit gegen DNCB
(vor - 4 Wochen nach Therapie)

Änderung um ... Reaktionsstufen	Anzahl der Patienten
++++	1
+++	0
++	2
+	2
=	5
-	0



7.1.2 Recall-Antigene (Abb. 7)

Der Allergietest gegen Varidase ergab 8 positive Reaktionen schon vor Therapie: bei 3 Patienten kam es während der Therapie zu einer leichten Vergrößerung der Infiltration, die Reaktionsstärke änderte sich bei keinem; 5 Patienten sind in ihrer positiven Reaktion gleichgeblieben. 2 Patienten waren und blieben Varidase-negativ. In ihrer Reaktion auf Candida albicans waren die gleichen 8 Patienten positiv, die gleichen 2 negativ wie in der Varidase-Reaktion. Bei keinem zeigte sich eine Änderung in der Reaktionsstärke, 3 wiesen eine leichte Vergrößerung der tastbaren Infiltration auf, die anderen blieben gleich in ihrer Reaktion.
Der Test mit dem Schimmelpilz Trichophyton ergab 7 positive und 3 negative Reaktionen. Die Stärke der Reaktionen blieb unverändert, bei 3 Patienten kam es zu einer Größenzunahme der Infiltration.
Die Reaktionen auf den Tuberkulin-Test brachten folgende Ergebnisse: 3 Patienten zeigten vor Therapie eine positive Antwort, bei 1 von ihnen kam es unter der Therapie zu einer Verstärkung der Reaktion. Von den 7 anfangs Tuberkulin-negativen Patienten kam es bei 2 während, bei 1 nach Ende der Therapie zu einer Konversion nach positiv.
Als Nebenbefund ist zu erwähnen, daß bei 2 der 1o Patienten im Verlauf der Behandlung eine Pflasterallergie gegen Leukotest^{R} auftrat. Beide wiesen ein hohes Reaktionsniveau gegenüber

allen Antigenen auf, unter ihnen befand sich der Patient, der eine DNCB-Reaktivitätskonversion zeigte.

Abb. 7: Hauttests mit Recall-Antigenen

Patient	Varidase	Candida	Trichophyton	Tuberkulin	Pflaster-allergie
H.R.	+ ↗	+ →	-	-	-
H.W.	+ ↗	+ ↗	+ ↗	- — +	-
E.D.	+ →	+ ↗	+ →	- — +	-
E.M.	+ ↗	+ →	+ ↗	-	-
K.L.	+ →	+ →	+ →	+ ↑	- — +
C.B.	+ →	+ →	+ →	-	-
P.B.	+ →	+ ↗	+ ↗	+ →	-
K.B.	-	-	-	-	-
W.T.	-	-	-	- — +	-
EA.B.	+ →	+ →	+ →	+ →	- — +

\- negative Hautreaktion
\+ positive Hautreaktion
→ gleichbleibende Reaktion
↗ Vergrößerung des Infiltrats (um 30-60% des Durchm.)
↑ qualitative Verstärkung der Reaktion
\- — + Konversion der Reaktion

7.2. Quantitative Änderungen der Leukozyten und Lymphozyten (Abb. 8 - 1o)

Charakteristisch für die CLL ist die relative und meist auch absolute Lymphozytose im Blut. Die hier untersuchten Patienten wiesen im Differentialblutbild einen Lymphozytenanteil von 55-99 % der Gesamtleukozyten auf (mit vereinzelt auftretenden Vorstufen lymphoplastischer und abnorm geformten lymphozytoiden Zellen). So bestimmten die Lymphozyten auch qua ntitativ die Gesamtleukozyten, die zwischen 12.ooo (EA.B.) und 148.ooo/mm^3 Blut (P.B.) (Ausgangswerte) lagen.
Bei 5 Patienten lagen die Lymphozyten unter 7o.ooo/mm^3. Einer von ihnen (EA.B.) mit einem Ausgangswert von 9.5oo/mm^3 zeigte während der Therapie einen Rückgang auf minimal 4.ooo/mm^3, nach Therapie einen Anstieg auf 9.8oo mit einem abermaligen Rückgang auf 6.ooo 4 Wochen nach Therapieende. Bei den anderen 4 Patienten kam es außer bei einem weiteren (W.T.), der Werte von anfangs 14.ooo bei nachfolgend gleichbleibendem höheren Niveau auf ca. 2o.ooo aufwies, zu keinen auffallenden Veränderungen während des Beobachtungszeitraums.
Ein Patient (K.B.) zeigte bei progredientem Krankheitsverlauf mit infektiösen bronchopulmonalen Komplikationen, die einen zeitweisen stationären Klinikaufenthalt erforderlich machten, eine stetige Zunahme der Leukozyten; auch der relative Anteil der Lymphozyten stieg von 77 auf 99 %. Bei 4 Patienten mit Leukozytenausgangswerten über 8o.ooo/mm^3 kam es zu Schwankungen während und nach Therapie. 2 von ihnen wiesen einen Abfall um 15 bzw. 3o % der Leukozyten in der ersten Behandlungswoche mit nachfolgendem Anstieg während und langsamem Abfall nach Therapie (C.B.,P.B.), 2 einen vorübergehenden Anstieg mit nachfolgendem Rückgang auf (H.R.,E.D.).
Während bei gesunden Personen 6o - 8o % der Lymphozyten der T-Zell-Population angehören, sind es bei Patienten mit Cll nur o-3o %[1 34)] . Bei den hier untersuchten Patienten zeigten die beiden mit der geringsten Leukozytose den höchsten relativen Anteil an T-Lymphozyten mit 2o-3o % (K.L.,EA.B.),

die Patienten mit massiver Leukozytose über 1oo.ooo Zellen/mm^3 auch den niedrigsten Anteil mit 1-7 %. Den Großteil der Lymphozyten machen die entarteten B-Zellen aus.
Unter der Therapie kam es zu keinen eindeutigen Verschiebungen in den Lymphozytensubpopulationen (Abb. 1o). Die individuellen Schwankungen des geringen relativen Anteils der T-Lymphozyten erlauben keine Aussage (eine Änderung von 2 % auf 4 % entspricht zwar einer Verdopplung, bei so niedrigen Zahlen besteht jedoch keine gesicherte Signifikanz).
Bei der Betrachtung der absoluten T-Zell-Zahlen fallen zusätzlich Schwankungen der Gesamtleukozyten, woraus sich letzten Endes die T-Zell-Werte errechnen, ins Gewicht.
Unter diesen Prämissen muß der bei H.W., P.B. und E.D. zu sehende anfängliche leichte Rückgang der T-Lymphozyten gewertet werden. Auffällig bleibt allein ein bei 3 Patienten (E.D., E.M. und K.B.) zu beobachtender Anstieg zur letzten Kontrolle 4 Wochen nach Therapieende. Bei E.M. zeigten sich bei einem weiteren Test 3 Wochen später Werte, wie sie auch vor und während Therapie bestanden hatten. Zusammen mit dem Ergebnis bei E.D. wird der steile Anstieg der T-Zellen auf einen systematischen Fehler bei der Alpha-Naphthyl-Acetat-Färbung zurückgeführt, zumal in diesen Fällen keinerlei Übereinstimmung mit den immunologischen Methoden (s.u.) bestand. Die Veränderungen bei K.B. lassen sich mit dem progredienten Krankheitsbild erklären, da der relative Anteil der T-Lymphozyten mit 3 % nahezu unverändert war bei massiver Lymphozytose von 185.ooo Zellen/mm^3.
Ähnliche Daten liefern auch die Untersuchungen mit Oberflächenmarkern der B-Zellen, die in teilweise guter, teilweise mäßigerer Korrelation die gleiche Tendenz aufweisen und damit die vorliegenden Ergebnisse bestätigen (vergl.Abb.1o).

Abb. 8: Differentialblutbilder im Verlauf der Behandlung
(Leukozyten/mm^3 Blut, Fraktionen in %-Anteil an Leukozyten)

Patient		3 Woch. vor Th.	1.	2.	3.	4.	5.	1.	4.
			T h e r a p i e w o c h e					Wo. nach Ther.	
H.R.	Leukozyten	112600	117900	119000	114700	115900	148600	109700	161000
	Stabkernige	1	-	1	-		2	-	-
	Segmentkernige	8	10	3	2		3	-	2
	Eosinophile	1	-	-	-		-	2	1
	Basophile	-	-	-	-		-	-	-
	Monozyten	-	1	-	-		-	-	-
	Lymphozyten	89	85	92	95		91	96	96
	Lymphozytoide/ Lymphoblasten	1	4	4	3		4	2	1
H.W.	Leukozyten	65900	70300	60800	64000	67300	61900	65700	68000
	Stabkernige	-	3	-	-		-	-	-
	Segmentkernige	8	13	8	5		6	1	5
	Eosinophile	1	-	-	-		1	-	-
	Basophile	-	-	-	-		-	-	-
	Monozyten	-	-	-	-		1	-	2
	Lymphozyten	91	84	92	95		92	99	93
	Lymphozytoide/ Lymphoblasten	-	-	-	-		-	-	-

Abb. 8 (Fortsetzung)

Patient		3 Woch. vor Th.	1.	2.	3.	4.	5.	1.	4.
			Therapiewoche					1. Wo. nach Ther.	
E.D.	Leukozyten	88700	86600	87300	90100	87400	102000	66300	83000
	Stabkernige	-	3	-	1		1	1	2
	Segmentkernige	5	6	6	9		2	2	2
	Eosinophile	-	-	-	-		1	-	-
	Basophile	-	-	-	-		-	-	1
	Monozyten	-	-	-	1		-	1	-
	Lymphozyten	95	90	93	89		95	96	95
	Lymphozytoide/ Lymphoblasten	-	1	1	-		1	-	-
E.M.	Leukozyten	36000	35800	42700	42400	38700	36900	41500	48000
	Stabkernige	2	4	3	3	2	1	1	-
	Segmentkernige	14	9	7	10	10	8	8	8
	Eosinophile	1	1	-	-	-	1	-	-
	Basophile	-	-	-	-	-	-	-	-
	Monozyten	-	2	-	2	1	3	-	1
	Lymphozyten	79	80	88	77	81	77	88	91
	Lymphozytoide/ Lymphoblasten	4	4	2	8	4	10	3	-

Abb. 8 (Fortsetzung)

Patient		3 Woch. vor Th.	1. Therapiewoche	2.	3.	4.	5.	1. Wo. nach Ther.	4.
K.L.	Leukozyten	12400	12800	13300	13500	13800	12100	13200	14900
	Stabkernige	2	2	2	1		5	3	5
	Segmentkernige	29	37	31	25		28	25	40
	Eosinophile	-	-	1	5		3	1	-
	Basophile	-	-	-	1		-	-	-
	Monozyten	1	3	3	6		2	3	2
	Lymphozyten	67	58	63	61		62	68	53
	Lymphozytoide/ Lymphoblasten	1	-	-	-		-	-	-
C.B.	Leukozyten	12o600	113400	100000	122900	143700	133900	109000	116600
	Stabkernige	-	3	1	1		-	-	3
	Segmentkernige	3	6	8	5		2	5	9
	Eosinophile	1	-	1	1		-	-	1
	Basophile	-	-	-	-		-	-	-
	Monozyten	-	1	-	-		-	-	1
	Lymphozyten	95	89	9o	91		97	94	86
	Lymphozytoide/ Lymphoblasten	1	1	-	2		1	1	-

Abb. 8 (Fortsetzung)

Patient		3 Woch. vor Th.	1.	2.	3.	4.	5.	1. Wo. nach Ther.	4.
		Therapiewoche							
P.B.	Leukozyten	148700	150000	120700	150000	156000	159600	184200	140600
	Stabkernige	2	–	1	1		–	–	–
	Segmentkernige	3	11	9	5		5	14	1
	Eosinophile	–	–	2	–		–	2	–
	Basophile	1	–	–	–		–	–	–
	Monozyten	1	1	–	–		–	1	–
	Lymphozyten	87	87	85	92		95	86	98
	Lymphozytoide/ Lymphoblasten	6	1	–	2		–	3	1
K.B.	Leukozyten	62000	105000	120600	136500	142700	152300	127500	185000
	Stabkernige	2	3	1	1		–	2	–
	Segmentkernige	9	16	5	2		–	2	–
	Eosinophile	6	1	1	1		1	–	–
	Basophile	–	–	–	–		–	–	–
	Monozyten	6	1	–	–		1	–	–
	Lymphozyten	73	78	81	91		96	88	99
	Lymphozytoide/ Lymphoblasten	4	–	5	5		2	8	1

Abb. 8 (Fortsetzung)

Patient		3 Woch. vor Th.	1.	2.	3.	4.	5.	1. Wo. nach Ther.	4. Wo. nach Ther.
				Therapiewoche					
W.T.	Leukozyten	20800	25100	25400	23400	29900		26300	26800
	Stabkernige	2	2	3	2			3	–
	Segmentkernige	21	7	10	19			7	8
	Eosinophile	–	–	–	–			–	–
	Basophile	–	–	–	–			–	1
	Monozyten	10	5	3	4			2	–
	Lymphozyten	66	86	84	75			86	91
	Lymphozytoide/ Lymphoblasten	1	–	–	–			2	–
Ea.B.	Leukozyten	12800	7400	6700	6400	9300		14000	8500
	Stabkernige	2	–	1	5			1	–
	Segmentkernige	21	17	32	28			28	29
	Eosinophile	1	1	2	1			1	–
	Basophile	1	1	2	1			–	1
	Monozyten	1	–	–	2			–	–
	Lymphozyten	74	82	63	63			69	70
	Lymphozytoide/ Lymphoblasten	–	–	–	–			1	–

Abb. 9: Die Lymphozyten (Anzahl/mm^3 Blut) vor, während und nach Therapie

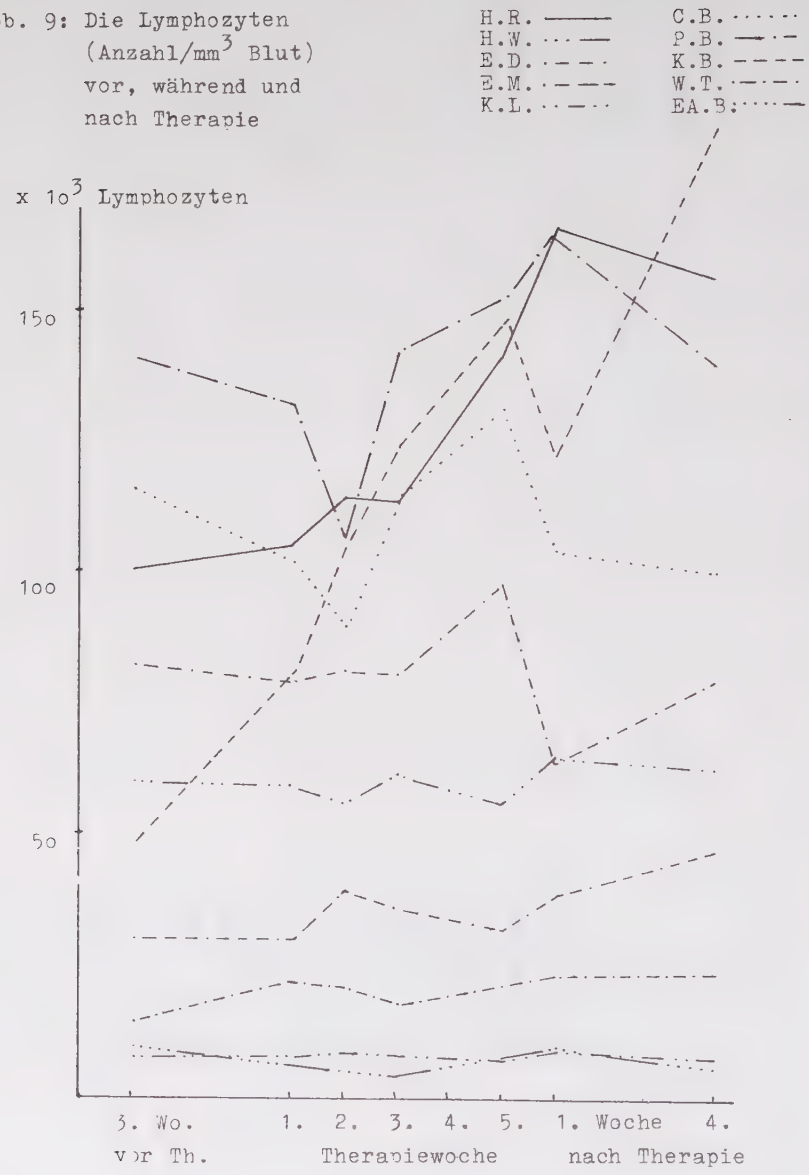


Abb. 1o: Verhältnis der T- und B-Lymphozyten zueinander, nach ANAE-Färbung
(in Klammern: % B-Zellen, mit Oberflächenmarkern bestimmt).

Pat.	3 Wochen vor Ther.	3. Ther.-woche	1. Woche nach Therapie	4. Woche nach Therapie	7. Woche nach Therapie
H.R.	3/97	2/98 (96)	2/98 (91)	2/98 (93)	-
H.W.	1o/9o	4/96 (93)	3/97 (93)	4/96 (99)	-
E.D.	6/94	3/97 (89)	2/98 (97)	19/81 (99)	-
E.M.	1o/9o	5/95 (96)	6/94 (96)	33/67 (9o)	6/94 (97)
K.L.	21/79	18/82 (7o)	23/77 (74)	3o/7o	-
C.B.	1/99	2/98 (94)	3/97 (92)	1/99 (97)	-
P.B.	7/93	3/97 (98)	2/98 (98)	3/97 (97)	-
K.B.	4/96	2/98 (95)	1/99 (94)	3/97 (9o)	-
W.T.	3/97	2/98	5/95	9/91	-
EA.B.	17/83	18/82	15/85	23/77	-

Daß der bei den in vitro-Untersuchungen berücksichtigte quantitative Aspekt dem gesamten immunologischen Defektsyndrom nicht gerecht wird, steht außer Frage. Die Absolutzahlen der T-Lymphozyten/mm^3 Blut beispielsweise lagen bei diesen Patienten durchaus in oder über der Norm [135]: z.B. 66.ooo Leukozyten, davon 96 % = 63.6oo Lymphozyten, davon 2 % = 1.3oo T-Zellen. Dies läßt erkennen, daß es auch um ein qualitatives Problem geht, was in der Komplexität seiner Wechselwirkungen noch längst nicht geklärt ist und bei dem Vergleich von in vivo- mit in vitro-Untersuchungen, die notwendiger- und durchaus legitimerweise einzelne Aspekte isoliert betrachten müssen, immer wieder auf Interpretationsschwierigkeiten stößt.

7.3, Serumimmunglobuline (Abb. 11 u. 12)

Die Serumspiegel der Ig G-Immunglobuline lagen bei zwei Patienten im Normbereich (800-1800 mg/100 ml), bei zwei weiteren im unteren Grenzbereich, bei den anderen darunter. Wesentlich stärkere Normabweichungen zeigten sich bei den Ig A-Immunglobulinen, da nur bei drei Patienten die Serumspiegel in der Norm (100-330 mg/100 ml) lagen, bei allen anderen erheblich darunter. Bei den Ig M wies ein Patient ein Paraprotein auf (C.B.: Ig M-Gradient 565-1388 mg/100 ml), die anderen zeigten Serumspiegel im Grenzbereich oder z.T. weit darunter (Norm: 80-220 mg/100 ml). Die zusätzlich durch Radioimmunassay ermittelten Werte der Ig E-Fraktion lagen bei allen Patienten sehr niedrig, nie höher als 8, im allgemeinen kleiner/gleich 5 U/ml[136], und änderten sich nicht. Dieses Bild der allgemein erniedrigten Serumimmunglobulinspiegel bestätigt die in der Literatur angegebenen Veränderungen bei der Erkrankung[137].

Unter der Therapie ist es zu einem ganz geringen Anstieg der drei Immunglobulinklassen G, A und M gekommen, der teilweise bis über das Ende der Therapie anhielt.

Bei den Ig G lag teilweise schon zu Anfang ein relativ hohes Niveau vor, das in etwa gleich blieb bzw. leicht anstieg - bis auf einen Patienten (EA.B.) mit auffällig anderem Verlauf: in der Therapie Rückgang um ca. 35% mit nachfolgendem Wiederanstieg.

Bei den Ig A kam es bei acht der zehn Patienten zu höchsten Serumspiegeln während oder kurz nach der Therapie mit einem darauffolgenden Abfall in der Mehrzahl der Fälle unter die Ausgangswerte.

Ein geringgradiger Anstieg der Ig M unter der Therapie zeigte sich bei vier Patienten, bei den anderen blieben die Serumspiegel relativ konstant.

Die individuelle Schwankungsbreite der Absolutzahlen ist nicht groß gewesen, sodaß bei niedrigen Ausgangswerten selten Normwerte erreicht worden sind. Nur bei Betrachtung der

relativen Änderungen in den unteren Serumspiegelbereichen fallen diese stärker ins Auge.
Die Gesamt-Gammaglobuline - nicht in relativem Anteil am Gesamteiweiß gemessen, sondern in Absolutmengen als Ausdruck der quantitativen Antikörperproduktion -, die insgesamt stark erniedrigt waren (nur bei zwei Patienten : K.L. und P.B. wurden normale Gammaglobulinkonzentrationen gefunden), blieben im Verlauf des Beobachtungszeitraums mehr oder weniger konstant. Zweimal kam es zu einem geringgradigen Anstieg mit nachfolgendem Abfall nach Therapie, dreimal wurden ein durchgehender Anstieg, dreimal ein alleiniger Abfall nach Therapie, einmal ein Abfall zu Beginn der Therapie und zweimal keine Veränderung gesehen. Die Schwankungen im Verlauf von Wochen betrugen nie mehr als 3 g/l. Der Mittelwert zeigt bei gleichbleibendem Verhalten vor, unter und nach der Behandlung einen Abfall um 1,2 g/l 4 Wochen nach Therapieende.
Die parallele Betrachtung der beta-Globuline - bei denen ein kleiner Teil der Immunglobuline elektrophoretisch mitwandert [138] - zeigt bei annähernd konstantem Verlauf vor, unter und kurz nach Therapie fünfmal einen leichten Anstieg zum Zeitpunkt 4 Wochen nach Therapie.
Somit hat sich die Gesamtkonzentration der Immunglobuline nur unwesentlich geändert.

Abb. 11: Serumspiegel der einzelnen Immunglobulinklassen im Behandlungsverlauf

Ig G (mg/loo ml)

Patient	vor Therapie	während Th.	1 Woche nach Therapie	4 Wochen nach Therapie
H.R.	441	565	566	513
H.W.	686	879	842	775
E.D.	1102	1151	985	985
E.M.	686	650	711	681
K.L.	1305	1496	1599	1594
C.B.	468	566	496	593
P.B.	1201	1615	1312	1545
K.B.	496	622	685	842
W.T.	-	539	487	539
EA.B.	1243	808	842	1101

Ig A (mg/loo ml)

H.R.	51	49	49	26
H.W.	82	61	61	51
E.D.	39	41	49	39
E.M.	45	49	53	21
K.L.	91	149	156	130
C.B.	9	33	42	29
P.B.	118	130	118	118
K.B.	21	41	33	9
W.T.	-	41	86	50
EA.B.	143	136	253	131

Abb. 11 Fortsetzung:

Ig M (mg/loo ml)

Patient	vor Therapie	während Th.	1 Woche nach Therapie	4 Wochen nach Therapie
H.R.	5	29	41	37
H.W.	4o	49	5o	53
E.D.	17	53	41	45
E.M.	59	65	74	7o
K.L.	71	85	1o7	95
C.B.	565	777	777	1388
P.B.	1o1	12o	113	113
K.B.	53	1o1	9o	61
W.T.	-	23	21	29
EA.B.	9o	85	79	85

Abb. 12,a: gamma-Globuline. In g/l Serum, ( ) %-Anteil am Gesamteiweiß

Patient	3 Wo. vor Th.	3. Th.-Wo.	1 Wo. nach Th.	4 Wo. nach Th
H.R.	5,8 (8,7)	4,5 (7,3)	5,5 (8,8)	2,7 (4,2)
H.W.	7,5 (11,3)	6,3 (1o,3)	7,1 (11,1)	5,o (7,1)
E.D.	8,1 (12,2)	6,7 (1o,9)	8,3 (13,4)	6,o (8,6)
E.M.	4,2 (6,2)	3,8 (5,9)	6,2 (9,9)	4,3 (6,4)
K.L.	1o,2 (15,4)	11,2 (16,7)	1o,5 (16,2)	1o,1 (13,6)
C.B.	7,5 (11,7)	8,4 (13,o)	9,4 (14,1)	9,o (14,1)
P.B.	1o,5 (16,4)	9,8 (15,o)	11,2 (18,3)	1o,1 (15,8)
K.B.	4,8 (8,5)	7,3 (13,3)	7,2 (11,8)	5,8 (1o,o)
W.T.	4,4 (8,6)	5,6 (1o,1)	5,3 (1o,1)	5,7 (1o,9)
EA.B.	9,6 (15,5)	7,3 (13,2)	7,4 (13,5)	7,6 (12,5)
$\overline{M}$	7,3	7,1	7,8	6,6

Abb. 12,b: beta-Globuline. In g/l, (%)

H.R.	6,5 (9,8)	6,o (9,6)	7,o (11,2)	7,7 (11,9)
H.W.	7,5 (11,5)	6,o (1o,1)	7,6 (11,9)	8,1 (11,5)
E.D.	6,9 (9,2)	5,5 (9.o)	6,6 (1o,6)	7,6 (1o,8)
E.M.	7,9 (11,6)	6,8 (1o,7)	6,o (9,5)	7,2 (1o,8)
K.L.	6,5 (9,9)	6,9 (1o,3)	6,4 (9,9)	7,4 (1o,o)
C.B.	5,6 (8,7)	6,6 (1o,1)	6,o (9,o)	6,o (9,4)
P.B.	5,6 (8,7)	6,4 (9,9)	6,1 (1o,o)	6,o (9,4)
K.B.	4,9 (7,2)	4,1 (7,5)	4,4 (7,2)	5,2 (9,o)
W.T.	7,o (11,7)	6,o (1o,8)	5,3 (1o,2)	5,4 (1o,4)
EA.B.	5,o (8,1)	5,1 (9,3)	4,7 (8,5)	5,4 (8,9)
$\overline{M}$	6,1	6,o	6,o	6,6

7.4. Blutbild-, Eiweißveränderungen; Harnsäure

Erythrozyten- und Hämoglobinwerte lagen bei allen Patienten im unteren bis mittleren Normbereich. Es zeigten sich keine deutlichen Änderungen im Verlauf. Retikulozyten wiesen bei Werten im mittleren bis oberen Normbereich (maximal gemessener Wert: 23 ‰) interindividuelle wie sehr unregelmäßige Schwankungen auf. Thrombozyten zeigten bei der großen physiologischen Breite keine Auffälligkeiten.
Das Gesamteiweiß lag bei den meisten Patienten im unteren Normbereich oder darunter (minimal 51 g/l, maximal 74 g/l). Im Verlauf der Behandlung kam es zu keinen signifikanten Veränderungen. Die Albumin-, alpha-, und beta-Fraktionen waren normal verteilt, die $alpha_2$-Globuline lagen im Durchschnitt im oberen Normbereich. Die gamma-Globuline waren insgesamt stark erniedrigt. Die Ausgangswerte der einzelnen Patienten hatten eine Spannweite von 6,2 - 16,4 % (zu Änderungen unter der Therapie s.o.).
Die Serumharnsäurekonzentrationen lagen fast sämtlich im oberen Normbereich, Mittelwert 1 Tag vor Therapie 365 µmol/l (Abb. 13). Bei 2 Patienten (C.B. und P.B.) wurde wegen eines weiteren Anstiegs in der ersten bzw. dritten Therapiewoche eine Behandlung mit Zyloric^R bzw. Uricovac^R nötig. Ansonsten zeigten sich keine Auffälligkeiten im Therapieverlauf.

Abb. 13: Serumharnsäurespiegel (Normbereich 15o-4oo /mol/l)

Patient	3 Wo.vor Therapie	1 Tag vor Th.	Therapiewochen 2.	3.	5.	1 Woche nach Therapie	4 Wochen nach Therapie
H.R.	338	3o7	329	33o	381	358	38o
H.W.	365	318	311	331	362	324	4o4
E.D.	331	285	313	321	371	291	38o
E.M.	297	297	339	3o3	321	234	321
K.L.	124	368	362	298	328	359	386
C.B.	4o9	427	1) 451	349	351	38o	362
P.B.	199	218	396	479	2)156	165	234
K.B.	318	274	4o5	3o1	-	381	329
W.T.	31o	31o	362	312	-	371	427
EA.B.	279	288	3o6	284	-	-	264

Hyperurikämiebehandlung mit 1) Zyloric^{R} bzw.
2) Uricovac^{R}

Abb. 14: Sonographisch bestimmte Größen von Leber und Milz im Verlauf. Gemessen wurde jeweils der Durchmesser Zwerchfell/Spitze - anterior/posterior in Höhe des Rippenbogens - transversal (Angaben in cm)

→ gleichgeblieben, ↘ verkleinert, ↗ vergrößert, ø nicht zu beurteilen

	H.R.	H.W.	L.D.	E.M.	K.L.
1 Woche vor Therapie	18-16-18	——	17-10-17	22-13-17	22-20-18
1 Woche nach Therapie	18-16-19	17-17-20	15-12-16	17-13-17	—— -17
4 Wochen nach Therapie	15-14-19	18-17-21	16-12-17	17-13-17	—— -17
Lebergröße	↘	→	→	↘	ø
1 Woche vor Therapie	12-12- 7	——	20-17- 9	——	——
1 Woche nach Therapie	10-12- 7	— - 6	13-11- 8	——	——
4 Wochen nach Therapie	10-12- 7	- 8- 6	15-13- 8	——	——
Milzgröße	→	ø	↘	ø	ø

Abb. 14 (Fortsetzung)

	C.B.	F.B.	K.B.	W.T.	Ma.B.
1 Woche vor Therapie	2o-16-16	18-15-19	23-18-26	17-16-19	13-12-19
1 Woche nach Therapie	15-15-15	18-15-19	22-17-24	16-15-17	15-16-18
4 Wochen nach Therapie	15-15-15	18-15-17	——	17-16-17	14-13-17
Lebergröße	↘	→	→	→	→
1 Woche vor Therapie	1o-16- 8	14-11- 5	Milz	——	1o-11- 6
1 Woche nach Therapie	17-13- 8	15-12- 5	entfernt	——	1o-11- 6
4 Wochen nach Therapie	16-15- 8	15-15- 6		13-13- 5	1o-11- 6
Milzgröße	→	↗	ø	ø	→

7.7. Colony Forming Unit - culture

Hier lagen nur von 4 Patienten die Daten von allen 4 Versuchsterminen vor, bei 3 sind sie unvollständig, bei 3 weiteren wurden keine Daten erhoben.
Aus Abb. 15 ist zu ersehen, daß der Pool der zirkulierenden CFUe in seiner Höhe sehr variabel ist, sowohl, was die einzelnen Patienten im Vergleich untereinander, als auch die Verlaufsbeobachtungen betrifft (Labedzki gibt für ein Normalkollektiv, bei dem die CFUc im selben Labor bestimmt worden sind, 356 ± 261 CFUc/l Blut an [139]. Die teilweise stark erhöhten Werte der hier bestimmten zirkulierenden CFUc könnten ihre Erklärung in einer verdrängenden Knochenmarksinfiltration finden[140], wie sie für die CLL charakteristisch ist.
Betrachtet man allein die vollständig vorliegenden Daten, so zeigt sich bei allen 4 Patienten ein ähnliches Verhalten unter der Therapie: eine erhebliche Reduktion der CFUc Mitte der Behandlung, eine Woche nach Therapieende ein etwa auf oder über Ausgangswerte festzustellender Anstieg, anschliessend ein abermaliger Abfall unter Anfangswerte. Wieweit das erste als der oben beschriebene "shift" auf der Ebene der undeterminierten pluripotenten Stammzelle in Richtung der lymphatischen unter Vernachlässigung der myeloischen Reihe verstanden werden kann, muß fraglich bleiben; das nachfolgende Verhalten der peripheren CFUc mit übermäßigem Anstieg und Abfall ist nicht zu erklären, ebensowenig die bei den Patienten mit unvollständigen Daten nicht-kongruenten Veränderungen. Die Deutung der Ergebnisse wird zusätzlich erschwert durch die bei Langzeitbeobachtungen festgestellten Schwankungen der zirkulierenden CFUc[141]. Hinzukommend macht die kleine zur Beobachtung gekommene Patientenzahl eine Aussage nicht möglich.

Abb. 15 : x lo^3 CFUc / 1 Blut

Patient	3 Wochen vor Therapie	3.Ther. Woche	1. Wo. nach Therapie	4. Wo. nach Therapie
H.W.	666	416	2o72	323
C.B.	3878	165o	4627	3541
H.R.	lo589	2578	23282	3513
K.L.	324	74	16o	41
P.B.	-	-	726	1377
E.M.	-	143	377	441
K.B.	1413	15o2	536	-

8. Diskussion

Die vorliegende Arbeit sollte einen Beitrag liefern zur Fragestellung der Möglichkeit einer unspezifischen Stimulation des Immunsystems bei Patienten mit malignen neoplastischen Erkrankungen, hier im speziellen einer Chronischen Lymphatischen Leukämie. Bei der Beschreibung der Ergebnisse der untersuchten Parameter wurde schon vereinzelt auf mögliche Schlußfolgerungen wie auch auf methodische Schwierigkeiten in der Auswertung hingewiesen; letzteres vor allem dann, wenn diese für den Untersucher offensichtlich waren und die einstweilige Nichtbeachtung beim Leser der Studie zu vorzeitigen falschen Schlüssen geführt hätte. Auf eine Beschreibung mit statistischen Größen wurde bei dieser Studie, die Pilot-Charakter hat, bewußt verzichtet, da sie dem Autor anhand der vorliegenden Daten als nicht sinnvoll erschien.

Eine Diskussion und abschließende Wertung soll im folgenden versucht werden.

Die Hauttests als in vivo - Parameter zur Beurteilung der immunologischen Reaktionslage betreffend wird, wie auf Seite 26 erwähnt, in der Literatur auf die unterschiedliche Reaktion gegenüber DNCB und Infektionsallergenen aufmerksam gemacht. Krischke konnte über ähnliche Ergebnisse berichten; er fand bei einem Kollektiv von 14 Patienten mit CLL ein relativ hohes Reaktionsniveau bezüglich der Ausbildung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Infektionsantigene, während nur einer der Patienten mit DNCB zu sensibilisieren war[142]. Die Unterschiede waren bei den hier getesteten Patienten allerdings nicht so groß; vor Therapie reagierten 4 von 10 auf DNCB, 8 von 10 auf Varidase und Candida, 7 von 10 auf Trichophyton, auf Tuberkulin wieder nur 3 von 10. DNCB-Test und Testungen mit Infektionsallergenen sind nicht völlig identisch bezüglich dessen, was überprüft wird: die letzteren sollen eine "Sekundärantwort" auslösen, deren notwendige Sensibilisierungsphase mit großer Wahrscheinlichkeit schon vor dem Krankheitsbeginn liegt. Beim DNCB-Test

erfolgt die Sensibilisierung jedoch erst zum Zeitpunkt der Erkrankung, also bei einem immunologisch schon veränderten Organismus.
Bedingung für einen positiven Testausfall mit DNCB ist zum einen, daß die Sekundär-Antwortmöglichkeit des Organismus intakt ist; weiterhin aber auch, daß alle die Vorgänge regelrecht sind, die zur Sensibilisierung führen: die sogenannte primäre, afferente Phase der Immunreaktion [143] (darunter wird verstanden das Erkennen der Fremdstruktur als solche , d.h. die erstmalige Interaktion von Epitop (antigene Determinante) und Paratop (komplementärer Anteil im zellgebundenen Antikörper), woraufhin die Stimulation des Lymphozyten erfolgt). Diese Beeinträchtigung insbesondere der "Primärantwort" des Immunsystems könnte als Hinweis für einen Defekt schon auf der Ebene der "immunologischen Überwachung" aufgefaßt werden; denn entscheidende Voraussetzung einer erfolgreichen Abwehr der durch "tumorspezifische Antigene" körperfremd gewordenen malignen Zellen scheint es zu sein, daß die Immunantwort rasch und von Anfang an in genügender Intensität vor sich geht [144] - was bei einem wie auch immer begründeten Nicht-Erkennen nicht möglich ist. In dem folgenden Krankheitsgeschehen ist über eine Wechselwirkung, die der Tumor mit dem Organismus eingeht, über eine Unterdrückung einer spezifischen Immunantwort gegen den Tumor selbst auch eine unspezifische Blockierung mancher Strukturen des Immunsystems nachweisbar, was sich in der zunehmenden allgemeinen Immundefizienz bei Tumorprogression äußert. Um zu sehen, ob sich eine Änderung in der Primärantwort gezeigt hat, d.h. ob es unter der Therapie zu einer Induktion derselben gekommen ist, wurden 3 Patienten, die DNCB-negativ geblieben waren, 4 Wochen nach Therapie nochmals sensibilisiert und getestet, jedoch ohne sichtbaren Erfolg.
Die Konversion der Hautreaktion, die beim Tuberkulin-Test dreimal zu sehen war, findet in dieser Form keine Erklärung. H.W. und E.D. waren vor Therapie in allen Hautreaktionen,

Tuberkulin ausgenommen, positiv, W.T. in keiner einzigen, und bei ihm trat auch nur bei diesem einen Test eine Konversion auf.
In den meisten Fällen ist es bei Verabreichung der Hautreaktionen, die in geringem Umfang während der Therapie zu sehen waren, nur zu einer leichten Vergrößerung der Infiltrate gekommen, selten zu einer qualitativ stärkeren Reaktion. Nur in insgesamt vier Fällen - einmal bei DNCB, dreimal bei Tuberkulin (s.o.) - von allen 50 Antigenapplikationen ist es zu einer Konversion von einer Negativ- zu einer Positiv-Reaktion gekommen. Eine Möglichkeit, das zu erklären, ist, daß hier in einigen Fällen [illegible] die afferente Phase der Immunantwort, die Sensibilisierung, positiv beeinflußt worden ist. Zugleich drängt sich aber die Frage nach einem weiteren Phänomen in der Allergologie auf, die auch von anderen Autoren als noch nicht exakt bezeichnet wird[14] /-: wieweit ist hier nicht ein Booster-Effekt durch mehrmalige wiederholte Tests zum Tragen gekommen? Es wird deutlich, daß man prinzipiell zur Vorsicht bei der Wertung solcher longitudinaler Untersuchungen gezwungen ist, wenn die Ergebnisse nicht eindeutiger als in der vorliegenden Arbeit sind.

Das Patientenkollektiv war heterogen zusammengesetzt mit großen Spannweiten in den Werten der einzelnen untersuchten Parameter. 2 Patienten, (K.L. und EA.B.) wiesen die geringsten pathologischen Veränderungen auf, was Hauttests, Serumimmunglobulinspiegel, Höhe der Leukozyten, relativen Anteil der Lymphozyten und den Anteil der T-Lymphozyten an diesen betrifft. Diese beiden Patienten reagierten vor Behandlungsbeginn auf alle bis auf einen der Hauttests positiv. Bei EA.B. kam es dann als einzigem Patienten im Lauf der Therapie zu einer negativ-positiv Konversion des DNCB-Tests - was heißen könnte, daß die Vorgänge während der Induktionsphase der Sensibilisierung nicht völlig ausgefallen wären. Beide entwickelten eine kutan-allergische Reaktion auf die Leuko-

testpflaster. Dies zusammengenommen könnte als Hinweis auf eine unspezifische Beeinflussung der zellvermittelten Immunität unter der Therapie bei noch nicht so weit fortgeschrittenem Stadium der CLL gesehen werden.

Die erniedrigten Serumimmunglobuline spiegeln den Defekt in der Antikörperbildung bei der CLL wieder. In der Verlaufsbeobachtung der Patienten zeigte sich unter der Behandlung insgesamt keine wesentliche Zunahme der absoluten Antikörperproduktion, wie sich anhand der beta- und gamma-Globuline sehen läßt. Die Aufschlüsselung nach einzelnen Immunglobulinklass en ermöglicht eine differenziertere Betrachtung, da die Serumspiegel der verschiedenen Immunglobuline an sich schon sehr unterschiedlich sind und Änderungen der kleineren Fraktionen in der Gesamtbetrachtung untergehen können. Sieht man sich die Änderungen innerhalb der Immunglobulinklassen an, fallen folgende Unterschiede auf: leicht angestiegene Serumspiegel der Ig G und Ig M sind 4 Wochen nach Therapie noch nachweisbar, während sie bei den Ig A schon wieder zurückgegangen sind. Wenn man diesen geringen absoluten, eher relativen Änderungen eine Bedeutung beimißt, kann man - bei einer Halbwertszeit der Ig G von 23, der Ig A von 6 und der Ig M von nur 5 Tagen[146)] außer einem direkten Einfluß auf die B-Lymphozyten bzw. Plasmazellen in deren verschiedenen Differenzierungsstadien u.a. auch eine indirekte Wirkung über die T-Lymphozyten diskutieren. Den T-Lymphozyten wird neben ihren zytotoxischen Funktionen eine Einflußnahme auch auf andere Zellen zugeschrieben, u.a. auch auf B-Lymphozyten. In diesem Zusammenhang interessiert die sogenannte "Helfer-Funktion"; direkt oder auch indirekt über Makrophagen vermögen aktivierte T-Zellen B-Zellen zu stimulieren[147)]. Dieses Kooperationsproblem ist in seinen molekularen Mechanismen noch ungeklärt. Da bei den Veränderungen der Immunglobulinspiegel nicht nur eine Immunglobulinklasse betroffen ist, liegt die Vorstellung nah, daß es sich in diesem Fall um eine unspezifische Wirkung handelt.

Bei den relativen Änderungen der Immunglobulinspiegel fällt auf, daß die größten Anstiege bei den Patienten zu beobachten sind, die, in absoluten Werten betrachtet, ein sehr niedriges Ausgangsniveau haben (Ig A: C.B.,K.B.; Ig M: H.R., E.D.), während dies bei Patienten mit Serumspiegeln in der Norm (K.L., P.B.,EA.B.) nicht so ausgeprägt ist - letzlich wahrscheinlich ein quantitatives Problem der Immunglobulinproduktion, denn die absoluten Änderungen sind bei letzteren natürlich größer.
Wieweit möglicherweise das Krankheitsstadium in einer Beziehung zur Beeinflußbarkeit der Antikörpersynthese durch die Therapie steht, läßt sich bei diesem Patientenkollektiv nicht differenzieren.

Die anderen Parameter zeigten mehr oder weniger stark ausgeprägte Veränderungen, die im Lauf des Beobachtungszeitraums Schwankungen unterlagen, welche aber auch als "physiologisch" im Sinne sehr unterschiedlicher spontaner Verläufe der Erkrankung selber betrachtet werden können.
So könnten auch die festgestellten, z.T. widersprüchlichen, Veränderungen der lymphatischen Infiltrationen mit einer Größenzunahme von Lymphknoten und einer Milz einerseits,einer geringen Größenabnahme von Leber oder Milz bei drei Patienten andererseits, diskutiert werden.
Die Schwankungen der Gesamtleukozytenzahlen sind vornehmlich den Veränderungen der Lymphozytenzahlen zuzuschreiben. Die Verschiebungen der granulo- und lymphozytären Anteile im Blutbild reichen aber für eine Erklärung von Änderungen nicht aus; d.h. nur bei wenigen Patienten geht ein Anstieg der Leukozyten mit einem nicht einmal entsprechenden Anstieg des relativen Lymphozytenanteils parallel (Beispiel: Leukozytenanstieg von 4o.ooo auf 6o.ooo/mm^3, relativer Anstieg der Lymphozyten von 65 auf 85%, obwohl numerisch ein Anstieg auf etwa 95% gefordert werden müßte). Die quantitativen Änderungen der Leukozyten und ihrer einzelnen Anteile der verschiedenen Zelltypen lassen keine Ordnung er-

kennen. Bei den festzustellenden Oszillationen, die in sich keine vernünftige Erklärung finden können, ist, gerade bei den hohen Leukozytenwerten, auch eine labortechnisch größere Fehlerbreite zu berücksichtigen. Die variierenden Leukozytenzahlen können auch, wie schon angeführt, die verschiedenen Krankheitsverläufe als solche repräsentieren, was sich bei einem Patienten (K.B.) in einer zunehmenden Progression, bei a nderen in mehr oder weniger größeren Schwankungen der Labordaten zeigte.

Bei den beiden Patienten, die wegen erhöhten Harnsäureanfalls behandelt werden mußten, kam es in der 2. Woche der immunstimulierenden Therapie zu einem Abfall der Leukozyten bei C.B. um 15, bei P.B. um 3o %. Dieses Zusammentreffen von Leukozytenzahlenrückgang und Harnsäureanstieg - bei C.B. mässigem, bei P.B. stärkerem - wiederholte sich während der weiteren Behandlung bei bleibenden Unregelmäßigkeiten sowohl der Leukozyten- als auch der Harnsäurewerte bei keinem Patienten. Dieses einmalige Ereignis bei 2 von lo Patienten,die zudem hohe Leukozytenzahlen von 115.ooo bzw. 15o.ooo/mm^3 aufwiesen, kann nicht sicher als mit der Immuntherapie in Verbindung s tehend - d.h. als direkt oder indirekt zytotoxische Wirkung - gewertet werden.

9. Abschließende Wertung

Die erhobenen Befunde insgesamt sind einer Interpretation in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapie nur schwer zugänglich. Das Immunstimulans BM 12.531 läßt zwar bei Patienten mit "relativ intaktem" Immunsystem eine positive Wirkung auf die durch die zellulär vermittelte Reaktion vom Spättyp in vivo überprüfbare Immunologische Reaktionslage erahnen - was in Konsequenz heißen würde, daß es schon in frühen Krankheitsstadien darauf ankäme, das Immunsystem in Richtung einer antineoplastischen Wirkung zu stimulieren, während es in fortgeschrittenen Stadien schon zu einem schweren Immundefekt gekommen ist, der ein Ansprechen auf eine immunstimulierende Behandlung nicht mehr ermöglicht -, ein eindeutiger Effekt auf das Krankheitsgeschehen ist aber bei dem Gesamtkollektiv nicht nachweisbar.

Bei den Immunglobulinen als Ausdruck der Antikörperproduktion läßt sich insgesamt keine deutliche Veränderung der Serumspiegel unter der Therapie erkennen. Einzelne Ig-Klassen zeigen zwar z.T. ein gleichsinniges Verhalten im Sinne einer leichten Serumspiegelerhöhung, aber die Änderungen sind zu gering und inkonstant, als daß sie mehr als eine Tendenz aufzeigen.

Auch die anderen Parameter als Indikatoren für mögliche Auswirkungen einer Immunstimulation lassen keine eindeutige Auslegung zu.

Die positiven Ergebnisse, die andere Gruppen teilweise in Tierversuchen - wobei sie immer mit Impftumoren bei vormals gesunden Tieren gearbeitet haben -, teilweise in ersten Erfahrungen beim Menschen sammeln konnten, können nicht bestätigt werden.

Die Frage, die der Arbeit zugrunde lag, nämlich: Beeinflußt das Cyanaziridinderivat Azimexon das Immunsystem bei der Chronischen Lymphatischen Leukämie im Sinne einer Stimulation, im günstigsten Fall einer unspezifischen Tumor-Immuntherapie? kann durch die vorliegenden Untersuchungen nicht schlüssig bejaht werden.

Es bliebe zu prüfen, ob unter einer höheren Dosierung in der hier durchgeführten Behandlungsform signifikante Ergebnisse erzielt werden können, sowohl was die humoralen wie auch zellulären Veränderungen betrifft.

Ein wirklicher Erfolg einer immunologischen Behandlung maligner Tumoren beim Menschen ist noch nicht in Sicht. Die konventioneller Verfahren werden nach wie vor ihren Platz in der Behandlung krebskranker Patienten haben, in manchen Fällen schon unterstützt durch eine adjuvante Immuntherapie. Aber seit die Medizin wieder den Schritt über die zellularpathologischen Grenzen hinaus getan hat, entdeckt sie immer mehr Variable, die in der Organisation des Organismus in Beziehung stehen. Das Immunsystem, das wiederum Einflüssen aus dem Endokrinium und Vegetativum unterliegt[148], und das auch durch ärztliches Tun (un)kontrolliert berührt wird (Impfungen, antiphlogistisch wirksame Medikamente usw.), spielt nicht die unbedeutendste Rolle in der Genese von Krankheiten, damit auch maligner Tumorerkrankungen, die heute zum Tod eines jeden Fünften in der Bundesrepublik Deutschland führen[149] - ein Feld weiterer medizinischer forschender Tätigkeit, deren Ergebnisse dem Menschen zugute kommen sollen.

10. Zusammenfassung der Arbeit

Tumorzellen sind Zellen, die aus der "Organisation" des Gesamtorganismus ausbrechen und sich durch ihr Wachstums- und Funktionsverhalten von den im Bauplan des Körpers stehenden Zellen erheblich unterscheiden können. Damit wird zweierlei deutlich: zum einen ist eine maligne Tumorerkrankung eine Zellerkrankung im Sinne der Zellularpathologie mit Kernatypien, Zellpolymorphismen usw., zum anderen aber auch eine Erkrankung des Gesamtorganismus. Eine wechselseitige Beziehung Zelle -Organismus wird in den Beschreibungen der Tumorimmunologie deutlich.

Die Forschung auf diesem Gebiet führt in stärker werdendem Maße auch zu therapeutischen Konsequenzen, d.h. zur Entwicklung neuer Methoden in der Behandlung von Krebserkrankungen. Bisher sind es hauptsächlich direkte Verfahren, die zur Tumorreduktion eingesetzt werden wie chirurgische, strahlen- oder chemotherapeutische (zystostatische) Eingriffe. Nach tierexperimentellen Untersuchungen wird jetzt auch versucht, kontrolliert Einfluß auf das Immunsystem beim Menschen zu nehmen, um so indirekt - aber dennoch näher an den Ursachen des Geschehens eingreifend - Tumorregressionen und vielleicht auch Heilungen zu erreichen.

Verschiedene Verfahren sowohl spezifischer als auch unspezifischer Immunstimulation sind bisher zur Anwendung gekommen.

Im Rahmen dieser Studie wurde ein von der Firma Boehringer, Mannheim, neu entwickeltes synthetisches Präparat, Azimexon^{R}= BM 12.531 = 2-(2-Cyanaziridinyl-(1))-2-(2-Carbamoylaziridinyl-(1)-)propan, zur Therapie eingesetzt, das im Sinne einer unspezifischen Immunstimulation die körpereigene Abwehr gegen Tumorantigene verbessern und damit eine antineoplastische Wirkung ausüben soll.

Ausgewählt wurden 10 Patienten mit Chronischer Lymphatischer Leukämie im Alter von 55 bis 79 Jahren, die mindestens drei Monate zuvor keine zytostatische Therapie benötigt hatten. Über die Dauer von 5 Wochen wurden zweimal wöchentlich je

200 mg BM 12.531 intravenös appliziert. Der Verlauf der Behandlung wurde durch klinische und labortechnische Parameter kontrolliert, wozu gehörten: Hauttests mit DNCB und 4 Recall-Antigenen als in vivo-Parameter der T-Lymphozytenfunktion, quantitative Veränderungen der B- und T-Lymphozyten, Höhe der Serumimmunglobulinspiegel als Ausdruck der funktionellen B-Zellen- und Plasmazellaktivität, Lymphknotenstatus zur Beurteilung der lymphatischen Infiltration und sonographische Leber- und Milzgrößenbestimmung, Blutbild, Eiweiß- und Harnsäurebestimmung, in vitro-Kultur zirkulierender Stammzellen, und zur Sicherung der (Nicht-)Toxizität Bestimmung der LDH, GPT, gamma-GT sowie des Kreatininwerts .
Die Untersuchungen wurden vor, während und nach Therapie durchgeführt. Bei den Hauttests kam es insgesamt viermal (einmal bei DNCB, dreimal bei Recall-Antigenen) zu negativ-positiv-Konversionen, die hypothetische Erklärungen gefunden haben. Die Immunglobuline zeigten Veränderungen im Sinne eines ganz geringen Anstiegs unter und teilweisem Abfall nach der Therapie. Alle anderen Parameter wiesen individuelle Schwankungen und Veränderungen auf, die nicht als wahrscheinlich mit der Therapie in Verbindung stehend bezeichnet werden müssen. Das Präparat wurde subjektiv wie objektiv gut toleriert.
So läßt das Präparat Azimexon^{R} eine Wirkung auf das T-Zell-, eher noch auf das B-Zell-System nur erahnen, ein eindeutiger Effekt ist unter der applizierten Dosis bei diesem Patientenkollektiv aber nicht nachweisbar.

[illegible]

- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- Castro, S. 2 ff (27)
- Fischer S. 199 (4)
- [illegible]
- Bundschuh S. 425 (23)
- Gericke S. 1438 (46)
- Gericke S. 1438 (46)
- Moore S. 17 f (80)
- Havemann S. 471 (51)
- Bundschuh S. 425 (23)
- Havemann S. 471-481 (51)
- Moore S. 15-50 (80)
- Süss S. 118 (101)
- [illegible]
- Nagel S. 1230 (81)
- Fischer S. 198 (41)
- Eccles S. 124 ff (35)
- Havemann S. 473 (51)
- Price S. 158 (85)
- Warnatz S. 44 (111)
- Baldwin S. 557 (3)
- Vorlaender S. 508 ff (110)
- Beverley S. 102 ff (7)
- Price S. 162 (81)
- Warnatz S. 7 (105)

[illegible] - Beverley S. 111 (1)
[illegible] - Beverley S. 11[illegible] ff (1)
[illegible] - Keller S. 17[illegible]
[illegible] - Keller S. 97 u. 1[illegible]
[illegible] - Barnet S. [illegible]
[illegible] - [illegible]
- Keller S. 11[illegible] (64)
- [illegible]
- [illegible]
- K[illegible]
- [illegible]
29) - Havemann S. 475 (51)
3o) - Nagel S. 1229 (81)
31) - Möller S. 217 (79)
- Havemann S. 582 (5o)
32) - Warnatz S. 46 (111)
33) - Price S. 158 (86)
34) - Bundschuh S. 117 (23)
35) - Warnatz S. 8 (111)
- Hellström 19169,1976, in:Price (86)
- Sjögren 1972, in:Price (86)
36) - Price S. 161 (86)
37) - Warnatz S. 7 f (111)
38) - Price S. 167 (86)
39) - Warnatz S. 45 (111)
4o) - Price S. 17o (86)
41) - Möller S. 2o7 ff (79)
- Melif S. 121 ff (73)
- Schwartz S. 183 (95)
42) - Möller S. 213 (79)
- Schwartz S. 183 (95)
43) - Möller S. 212 f (79)
44) - Nagel S. 1229 f (81)
45) - Gutterman S. 445 (48)
46) - Herberman S. 363 ff (52)
47) - Gutterman S. 445 (48)

48) - Gutterman S. 438 ff (48)
49) - Warnatz S. 7o (111)
5o) - Warnatz S. 7o (111)
51) - Gericke S. 15oo (46)
52) - Gutterman S. 438 ff (48(
- Bundschuh S. 417 f (23)
- Keller S. 4o ff (64)
53) - Havemann S. 475 (51)
54) - Gutterman S. 434 (48)
55) - Gericke S. 1498 (46)
- Havemann S. 476 (51)
56) - Gutterman S. 438 (48)
57) - Warnatz S. 68 (111)
58) - Havemann S. 582 (5o)
- Gutterman S. 447 ff (48)
59) - Freeman S. 4o9 (43)
- Haveman S. 584 (5o)
6o) - Coley S. 6o-61 (30)
61) - Gutterman S. 422 ff (48)
62) - Gericke S. 1498 (46)
63) - Guttermann S. 425 (48)
- Gericke S. 1499 (46)
64) - Warnatz S. 66 f (111)
- Gutterman S. 448 ff (48)
65) - Freeman S. 39o ff (43)
- Havemann S.585 (5o)
- Havemann S. 479 (51)
66) - Mathé S. 855 ff (72)
67) - Havemann S. 475 (51)
- Havemann S. 584 ff (5o)
68) - Gericke S. 1499 (46)
- Havemann S. 477 (51)
69) - Gericke S. 1499 (46)
7o) - Havemann S. 477 (51)
- Gutterman S. 427 (48)
71) - Symoens (1o2)

72) - Havemann S. 477 f (51)
73) - Symoens S. 25 (1o2)
74) - Symoens S. 11 u. S. 3o(1o2)
75) - Mohr S. 27 ff (78)
76) - Keller S. 143 (64)
77) - Keller S. 145 ff (64)
78) - Werner S. 42 (112)
79) - Keller S. 144 (64)
8o) - Nelson S. 765 ff (82)
- Kpoersztych S. 1149 ff (66)
81) - Tönnesmann S. 228 (1o6)
82) - Bleumink S. 911 ff (3)
83) - Bürkle S. 153 ff (24)
84) - Twomey (1o8)
- Hartl (49)
- Cone (31)
- Block (14)
- Bleumink (13)
- Kopersztych (66)
- Nelson (82)
- Eilber (38)
85) - Kopersztych (66)
- Eilber (38)
- Eilber (39)
- Palencia (83)
86) - Eilber (38)
- Kopersztych (66)
- Remy (88)
- Eilber (39)
87) - Palencia (83)
- Kopersztych (66)
- Lamb (7o)
- Nelson (82)
88) - Cone (31)
89) - Block (14)
9o) - Hartl (49)

[illegible]) - Twomey (1o8)
[illegible]) - Hersh (54)
[illegible]) - Theml (1o4)
- Twomey (1o8)
94) - Wybran (113)
95) - Spengler (99)
96) - Nelson (82)
- Kopersztych (66)
[illegible]) - Lenhart S. [illegible]
[illegible]) - Wintrobe S. 1526 (116)
[illegible]) - Dameshek S. 966 ff (32)
1oo) - Theml S. 14o-147 (1o5)
- Brittinger S. 293 ff (19)
- Schick S. 9o ff (94)
1o1) - Brown S. 754 (2o)
- Huber S. 98 ff (59)
- Knapp S. 858 f (65)
- Knapp S. 541 ff (65)
- Nurez S. [illegible] ff (61)
- Brittinger S. 293 ff (19)
1o2) - Russel S. 1215 (91)
- Brown S. [illegible]
1o3) - Brittinger S. 293 ff (1[illegible]
1o4) - Begemann S. 592 (6)
1o5) - Huber S. 1o1 ([illegible]
- Wintrobe S. [illegible] (1[illegible]
- Fritsch S. 123 ([illegible]
1o6) - Huber S. 1oo ([illegible])
1o7) - Scamps S. 535 ff (93)
1o8) - Wintrobe S. 1526 (116)
- Westerhausen S. 268 ff (114)
1o9) - Bruntsch (22)
- Theml S. 142 f (1o5)
11o) - Theml S. 143 (1o5)
111) - BM 12.531 Exposé S.8 (16)
112) - BM 12.531 Exp. S. 8 (16)

113) - Micksche S. 29 ff (75)
- Cerni S. 2o ff (29)
- Ziegler S. 321 ff (119)
- Bicker S. 428 (9)
- Bicker S. 55 (8)
- Micksche S. 192 (75)
- Bicker S. 399 (11)
- Bicker S. 299 (1o)
- Bonfert S. 523 (16)
- Bicker S. 1987 ff (12)

114) - BM 12.531 Exp. S. 28 ff (16)

115) - BM 12.531 Exp. S. 13 ff (16)
- Bicker S. 428 (9)

116) - BM 12.531 Exp. S. 2o ff (16)

117) - BM 12.531 Exp. S. 23 (16)

118) - Bicker S. 399 (11)
- BM 12.531 Exp. S. 23 (16)

119) - Bicker S. 55 ff (8)
- Bonfert S. 523 (16)

12o) - BM 12.531 Exp. S. 26 ff (16)
- Bicker S. 55 (8)
- Bonfert S. 523 (16)

121) - BM 12.531 Exp. S. 24 f (16)
- Cerni S. 2o ff (29)

122) - Micksche (75)
- Micksche (76)

123) - Rai (87)

124) - Bleumink (13)

125) - Illiger S.616 (62)

126) - Kulenkampff (68)

127) - Aisenberg (1) u. (2)

128) - Fliedner S. 63 ff (42)
- Metcalf (74)

129) - Bicker (1o) u. (11)
- Bonfert (16)
- BM 12.531 Exposé (16)

130) - Stephenson (100)
131) - Boyum (18)
132) - Gassel (45)
133) - Iscove (63)
134) - Kulenkampff (68)
135) - Rosenthal (90)
136) - geometrischer Mittelwert, der von Pharmacia Diagnostica, Freiburg, für dieses Verfahren angegeben wird, gültig für nicht-atopische Erwachsene: 14 U/ml
137) - Scamps (93)
- Westerhausen (114)
138) - Begemann S. 22 (6)
139) - Labedzki S. 3 (69)
140) - Tebbi (103)
- Labedzki (69)
141) - Barrett (5)
142) - Krischke (67)
143) - Keller S. 89 (64)
144) - Bundschuh S. 428 (23)
- Brun S. 1241 (21)
- Keller S. 187 (64)
145) - Spengler S. 1169 (93)
- Tönnesmann S. 237 (106)
146) - Begemann (6)
147) - Mohr S. 35 (78)
148) - Nagel S. 1231 f (81)
149) - Dold S. III (34)

12. Literaturnachweise

(1) AISENBERG, A.C., BLOCH, K.J.,LONG, J.C.: Cell-Surface Immunoglobuline in Chronic Lymphocytic Leukemia and Allied Disorders. Am. J. Med. 55: 184-19o, 1973

(2) AISENBERG, A.C., BLOCH, K.J.: Immunoglobulins on the Surface of Neoplastic Lymphocytes. N.Engl.J.Med. 2 87 Nr. 6: 272-276, 1972

(3) BALDWIN, R.W.: Immune surveillance revisited. Nature 27o: 557, 1977

(4) BALDWIN, R.W.: Immunological Adjuvants in Cancer Immunotherapy. Develop. biol.Standard.38: 3-12, 1978

(5) BARRETT, A.J., FAILLE, A., KETELS, F.: Variations in circulating CFU-c in normal individuals. Experimental Hematology Vol. 5,Suppl. No.2:93, 1977

(6) BEGEMANN, H. (Hrsg.): Klinische Hämatologie. Stuttgart 197o

(7) BEVERLEY, P.C.L.: T effector cells. in: Castro, J.E. (Hrsg.): Immunological Aspects of Cancer.Lancaster, 1978

(8) BICKER, U.,HEBOLD, G.: Experimentelle Untersuchungen zur Verstärkung der zellvermittelten Immunreaktivität d urch 4-Imino-1,3-diazabicyclo-(3.1.o)-hexan-2-on (BM o6.oo2, Prop.INN Imexon. Österreichische Zeitschrift für Onkologie Vol.4 Nr.2-3: 55-56, 1977

(9) BICKER, U., HEBOLD,G.: Cancerostatic Action of the Immune-Stimulating Compound BM o6.oo2,(Proposed INN Imexon) on various Transplantation Tumours. IRCS Med. Sci., 5: 428, 1977

(10) BICKER, U., ZIEGLER, A.E., HEBOLD, G.: 2-(2-Cyanaziridinyl-(1))-2-(2-Carbamoylaziridinyl-(1)-Propane) BM 12.531, a New Substance with Immune-Stimulating Action. IRCS Med. Sci. 5: 299, 1977

(11) BICKER, U., HEBOLD, G., MAUS, W.: Potentiation of Delayed Type Hypersensitivity Reaction by 2-(2-Cyanaziridinyl-(1)-2-(2- Carbamoylaziridinyl-(1)-Propane), BM 12.531, a new Substance with Immune-Stimulating Action. IRCS Med. Sci., 5: [illegible], 1977

(12) BICKER, U.: Immunomodulating Effects of BM 12.531 in Animals and Tolerance in Man. Cancer Treat. Rep. 62: 1987-1996, 1978

(13) BLEUMINK, E., NATER, J.P., SCHRAFFORDT KOOPS, H. THE, T.H.: A Standard Method for DNCB Sensitization Testing in Patients with Neoplasms. Cancer 33:911-915, 1974

(14) BLOCK, J.B., HAYNES, H.A., THOMPSON, W.L., NEIMAN, P.E.: Delayed Hypersensitivity in Chronic Lymphocytic Leukemia. Nat.Cancer Inst.42/6: 973-980, 1969

(15) BLOOM, H.J.G.: Combined Modality therapy for intracranial tumours. Cancer 36: 111-120, 1975

(16) BM 12.531 Exposé. Boehringer Mannheim 1977

(17) BONFERT, B., BICKER, U., HEBOLD, G., MAUS, W.: Increased Phagocytosis of Latex Particles as a Sign of Activation of Macrophages by BM 12.531. IRCS Med. Sci., 5: [illegible], 1977

(18) BOYUM, A.: Seperation of leukocytes from blood and bone marrow. Scand.J. clin. Lab.Invest.21,Suppl.97, 1968

(19) BRITTINGER, G., AUGENER, W., BREMER, K., COHNEN, G., DABAG, S., FISCHER, K., KÖNIG, E., MEUSERS, P.: Der Lymphozyt bei der chronischen lymphatischen Leukämie. Blut 30: 293-308, 1975

(20) BROWN, G., GREAVES, M.F.: Expression of Human T and B Lymphocyte Cell-surface Markers on Leukaemic Cells. The Lancet 7883: 753-755, 1974 II

(21) BRUN, F., BRUNNER, K.W.: Die kutan-allergische Spätreaktion auf 2,4 - Dinitrochlorbenzol bei Krebspatienten unter zytostatischer Chemotherapie. Schweiz.med.Wschr. 101: 1235-1243, 1971

(22) BRUNTSCH, U.: Die Therapie chronischer ... Leukämien. In:Ärztliches Fortbildungsseminar "Therapie maligner Tumoren,Minden, 12.2.1977. Herausgegeben von Montedison Farmaceutica GmbH, Freiburg i.Br.

(23) BUNDSCHUH,G., SCHNEEWEISS,B.(Hrsg.): Immunologie - ein Nachschlagewerk, Stuttgart-New York 1976

(24) BÜRKLE, P.A., TÖNNESMANN, E., AHNFELD, S., NOBBE, F., FEDERLIN,K.: Erfahrungen mit dem DNCB-Hauttest bei gesunden Personen verschiedener Altersgruppen.Z.Immun.-Forsch. 151: 153-156, 1976

(25) BURNET, F.M.: Immunological Surveillance in Neoplasia . Transplant. Rev. 7: 3-25, 1971

(26) BUSELMAIER, W.: Biologie für Mediziner, Berlin-Heidelberg - New-York 1974

(27) CASTRO, J.E.: An overview of tumour immunology and immunotherapy.in: Castro, J.E. (Hrsg.): Immunological Aspects of Cancer. Lancaster 1978

(28) CATOVSKY, D., MILIANI, E., OKOS,A.,FALTON, D.A.G.: Clinical Significance of T-Cells in Chronic Lymphocytic Leukaemia. The Lancet 7883: 751-752, 1974 II

(29) CERNI, C.M.,RELLA, M.A, BICKER, U.: Immunestimulation by 4-Imino-1,3-diazabicyclo (3.1.o.)-hexan-2-on (BM o.6.oo2). Österreichische Zeitschrift für Onkologie 4, 1: 2o-22, 1977

(3o) COLEY, W.B.: Treatment of Malignant Tumors by Repeated Ioculations of Erysipelas. Medical Record 43: 6o-61, 1893

(31) CONE, L., UHR, J.W.: Immunological Deficiency Disorders associated with Chronic Lymphocytic Leukemia and Multiple Myeloma. J. Clin. Invest. Vol.43,No.12:2241-2248 1964

(32) DAMESHEK,W.: Chronic Lymphocytic Leukemia - an Accumulative Disease of Immunologically Incompetent Lymphocytes. Blood 29/4 Part.II: 566-584, 1967

(33) DE VITA, V.T., YOUNG, R.C., CANELLOS, G.P.: Combination versus single agent chemotherapie: a reviews of the basis for selection of drug tratment and cancer. Cancer 35: 98-11o, 1975

(34) DOLD, U.W., SACK, H.: Praktische Tumortherapie. Stuttgart, 1976

(35) ECCLES, S.A. : Macrophages and Cancer. in:Castro,J.E. (Hrsg.): Immunological Aspects of Cancer. Lancaster 1978

(36) EHRLICH, P.: Über die Genese des Carcinoms. Nachdruck aus:Verh. 12. Tag.dtsch. path.Ges.,19o8. in: Paul Ehrlich - Gesammelte Arbeiten,herausgegeben von F. Himmelweit, Band 2: Immunitätslehre und Krebsforschung. Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957

(37) EHRLICH, P.: Über den jetzigen Stand der Karzinomforschung. Nachdruck aus: Ned. Tijdschr.Geneesk., 19o9. in: Paul Ehrlich - Gesammelte Arbeiten, Band 2. herausgegeben von F. Himmelweit.Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957

(38) EILBER, F.R.,MORTON, D.L.: Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery. Cancer 25/2: 362-367, 197o

(39) EILBER, F.R., NIZZE, J.A.,MORTON, D.L.: Sequential Evaluation of General Immune Competence in Cancer Patients: Correlation with Clinical Course. Cancer 35: 66o-665, 1975

(40) ELHTLALT, M.M.,BROSMAN, S.A., VESCERA, C.,PAUL,JG., FAHEY, J.L.: The Effects on Delayed Cutane ous Hypersensitivity Responses (DNCB, Croton oil and Recall Antigen) in Patients with Genitourinary Cancer. Cancer 41: 1765-177o, 1978

(41) FISCHER, R.: Allgemeine Immunologie und Immunpathologie in: Eder, M., Gedigk,P.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Berlin-Heidelberg-New York, 1975

(42) FLIEDNER, Th.M.: Hämopoetische Stammzellen: Eine Teilpopulation der "Lymphozyten". in: Themi, H.und Begemann, H.(Hrsg.): Lymphozyt und klinische Immunologie. Berlin-Heidelberg-New York, 1975

(43) FREEMAN, C.D.: Immunotherapie of leukaemia.in: Castro, J.E.(Hrsg.): Immunological Aspects of Cancer.Lancaster, 1978

(44) FRITSCH, H.,FÖLSCH, E.,DRINGS,P.,WOHLENBERG,H.: Hämatologische Erkrankungen.in: Schettler,G.(Hrsg.): Innere Medizin, Band 2. Stuttgart, 1976

(45) GASSEL,W.-D.: Die invitro-Kultur der leukopoetischen Stammzelle und ihre Stimulation. Klin.Wochensch.56: 943-951, 1978

(46) GERICKE,D.: Probleme der Krebsimmuntherapie. Münch. med.Wschr.119 46 : 497-500, 1977

(47) GROSS, W.L., SCHLAAK, M.: Zelluläre Immunreaktivität im Hauttest. Dtsch.med.Wschr. 102: 1852-1853, 1977

(48) GUTTERMAN, J.U.,MAVLIGIT, G.M.,SCHWARTZ, M.A. and HERSH, E.M.: Immunotherapy of human solid tumours: principles of development. in: Castro, JE. (Hrsg.): Immunological Aspects of Cancer. Lancaster, 1978

(49) HARTL, W., HAYDUK, K.: Ausfälle des Immunsystems bei malignen Erkrankungen des lymphoretikulären Systems und multiplem Myelom. Arch.Klin.Med.214: 54-69, 1967

(50) HAVEMANN, K.: Ansätze zur Immuntherapie der Leukosen und malignen Lymphome.Rheinisches Ärzteblatt,Heft 19: 581-589, 1975

(51) HAVEMANN, K.: Immunstimulation in der Behandlung bösartiger Erkrankungen. Internist 16: 471-481, 1975

(52) HERBERMAN, R.B.,ORFN, M.E.,ROGENTINE, G.N.,FAHEY, J.L.: Cytolytic Effects of Alloantiserum in Patients with Lymphoproliferative Disorders. Cancer 28,No.2: 365-371, 1971

(53) HERSH,E.M., GUTTERMAN, J.U.,MAVLIGIT,G.: Immunotherapy of cancer in man. Illinois, 1973

(54) HERSH, E.M., CURTIS, J.E., McBRIDE, Ch.,ALEXANIA, R., ROSSEN, R.: Host Defence Mechanisms in Lymphoma and Leukemia. in: Leukemia-Lymphoma : A Collection of Papers presented at the 14th annual Clinical Conference on Cancer, 1969, at the Iniversity of Texas, Anderson Hospital and Tumor Institute at Huston. 149-167, Chicago, 197o

(55) HOLMES,E.C., EILBER, F.R.,MORTON,D.L.: Immunotherapy of Maglignancy in Humans. JAMA 232/1o: 1o52-1o55,1975

(56) HUBER,C., HUBER, H.,MENNE, H.D., ASAMER, H.,FLAD, H.D., BREMER, K.: Gestörte B-Zellrezirkulation bei chronischer Lymphadenose. Verh. Dtsch. Ges. Inn.Med.79: 547-55o, 1973

(57) HUBER, H.,BRAUNSTEINER, H.: Pathophysiologie und Differentialdiagnose der CLL. in: Gross,R., van de Loo,J. (Hrsg.):Leukämie. Berlin-Heidelberg-New York, 1972

(58) HUBER, H., PASTNER, D., GABL,F.: Laboratoriums iagnose hämatologischer und immunologischer Erkrankungen,Berlin-Heidelberg-New York, 1972

(59) HUBER, H., PATHOULI, Ch.,HUBER, C.,MICHLMAYR, G.: Immunpathologie lymphatischer Systemerkrankungen: Die Chronische Lymphadenose als Leukämie der B-Lymphozyten.in: Theml, H., Begemann, H.: Lymphozyt und klinische Immunologie. Berlin-Heidelberg-New York, 1975

(60) HUMPHREY, J.H. u. WHITE, R.G.: Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Deutsche Übersetzung vom Max-Planck-Institut für Immunologie, Freiburg.Herausgeber Egon Macher. Stuttgart, 1971

(61) HUREZ, D.,FLANDRIN,G., PREUD'HOMME,J.L.,SELIGMANN,M.: Unreleased intracellular monoclonal macroglobuline in chronic lymphatic leukemia. Clin. exp. Immun.lo: 223-234, 1972

(62) ILLIGER,H.-J., HARTLAPP, H.-J., KRISCHKE,W.,OTTO, K.: Über den Einfluß von Geschlechtshormonen auf die zellvermittelte Immunität bei metastasierenden Mamma-Karzinomen. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 84: 615-618, 1978

(63) ISCOVE, N.N., SENN, J.S., TILL, J.E., McLULLOCH, E.A .: Colony formation by normal and leukemic human marrow cells in culture: Effect of conditioned Medium from human leukocytes. Blood 37: 1-5, 1971

(64) KELLER, R.: Immunologie und Immunpathologie,Stuttgart, 1977

(65) KNAPP, W.: Defekte der Lymphozyten-Subpopulationen bei verschiedenen Erkrankungen. Dtsch. med. Wschr.lo2: 838-842, 1977

(66) KOPERSZTYCH, S., REZKALLAH, M.T., MIKI, S.S., NASPITZ, C.K., MENDES, M.F.: Cell-mediated Immunity in Patients with Carcinoma. Cancer 38: 1149-1154, 1976

(67) KRISCHKE, W., Dissertation, Bonn, 1979 (siehe Seite 94)

(68) KULENKAMPFF, J., JANOSSY, G., GREAVES, M.F.: Acid Esterase in Human Lymphoid Cells and Leukaemic Blasts: a Marker for T Lymphocytes. Brit. Haemotaol.36:231-24o, 1977

(69) LABEDZKI, L., FROMMHOLD, H., ILLIGER, J., GRANTHOFF, H.: Zur Hämatologischen Toxizität einer Ganzkörperbestrahlung.(im Druck, 1979)

(7o) LAMB, D., PILNEY, F., KELLY, W.D.,GOOD, R.A.: A comparative study of the incidence of anergy in patients with carcinoma, leukemia, Hodgkin's disease and other lymphomas. J. Immun. 89: 555-558, 1962

(71) LENNERT, K.: Blut und blutbildende Organe. in: Eder, M.,Gedigk,P.(Hrsg.): Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Berlin-Heidelberg-New York, 1975

(72) MATHE, G.:Immunological Approaches of Leukaemia treatment. Ann. Inst. Pasteur 122: 855-881, 1972

(73) MELIEF, C.J.M., SCHWARTZ, R.S.: Immunocompetence and Malignancy. in: Becker, F.F.(Hrsg.): Cancer, a comprehensive treatise, Vol. 1: 121-159 New York, 1975

(74) METCALF, D.: Hemopoietic Colonies. Recent Results in Cancer Research, 61. Berlin-Heidelberg-New York,1977

(75) MIKSCHE, M., KOKOSCHKA, E.M., KOKRON,O.,SAGASTER,P., BICKER,U.: Immunestimulation in Cancer Patients by a New Synthetic Compound: BM o6.oo2. Österreichische Zeitschrift für Onkologie 4, 1: 29-32, 1977

(76) MIKSCHE, M.,KOKOSCHKA, E.M., SAGASTER, P.,BICKER,U.: Clinical Studies of BM o6.oo2: a new Immunostimulant Drug. IRCS Med. Sci. 5: 192, 1977

(77) MILLER, A.E., LEVIS, E.R.: Lymphocyte Transformation during Dinitrochlorobenzene Contact Sensitization. Clin. Invest. 52: 1925-193o, 1973

(78) MOHR, R.: Über Funktionen von B- und T-Zellen. in: Theml, H. u.Begemann, H.(Hrsg.): Lymphozyt und klinische Immunologie.Berlin-Heidelberg-New York, 1975

(79) MÖLLER, G. and MÖLLER, E.: Immunological surveillance against neoplasia. in: Castro,J.E. (Hrsg.): Immunological Aspects of Cancer. Lancaster, 1978

(8o) MOORE, M.: Antigens of experimentally-induced neoplasma: a conspectus. in: Castro,J.E. (Hrsg.): Immunological Aspects of Cancer. Lancaster, 1978

(81) NAGEL, G.A.:Immunologie und Immuntherapie maligner Tumoren:Bilanz und Ausblick 1978.Schweiz. med.Wschr. 1o8: 1228-1232, 1978

(82) NELSON, H.S.: Delayed Hypersensitivity in Cancer Patients: Cutaneous and In Vitro Lymphocyte Response to Specific Antigens.J.Nat l,Cancer Inst.42/5: 765-77o, 1969

(83) PALENCIA, C.,HERNUSS, P., WICKE, L.,GITSCH,E.,KÄRCHER, K.H.,STEFFEN, C.: Untersuchungen über den Immunstatus von operierten und von bestrahlten Patientinnen mit Kollum- und Mammakarzinom. Wien. klin.Wochenschr. Jg.87,Heft 2o: 683-689, 1975

(84) PRAGER,M.D.: Experimental specific immunotherapy.in: Castro, J.E. (Hrsg.):Immunological Aspects of Cancer, Lancaster, 1978

(85) PREHN, R.T.: The Immune Reaction as a Stimulator of Tumor Growth. Science 176: 17o-171, 1972

(86) PRICE, M.R. and ROBINS, R.A.: Circulating factors modifying cell mediated immunity in experimental neoplasia. in:Castro, J.E.(Hrsg.):Immunological Aspects of Cancer, Lancaster 1978

(87) RAI, K.R., SAWITSKY, A., CRONKITE, E.P.,CHANANA, A.D., LEVY, R.N., PASTERNACK, B.S.: Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood Vol.46, No.2: 219-234, 1975

(88) REMY, W., RUSSMANN, B., STÜTTGEN, G.: Die Sensibilisierungsrate mit Haptenen bei Tumorträgern. Med.Welt 25/ Heft 43: 1749-1752, 1974

(89) ROBERT, K.-H., MÖLLER, E., GAHRTON, G.,ERIKSSON, H., NILSSON, B.: B-cell activation of peripheral blood lymphocytes from patients with chronic lympatic leukaemia. Clin. exp. Immunol. 33: 3o2-3o8, 1978

(9o) ROSENTHAL, M., STEINMANN, A.: Lebensalter und Immunität. Dtsch. med.Wschr. 1o3: 4o9-412, 1978

(91) RUSSEL, J.M., COCHRAN, A.J.,: Concurrent Malignancy in T-cell Chronic Lymphocytic Leukaemia. The Lancet 7839: 1215, 1973 II

(92) SADLER, T.E. and CASTRO, J.E.: Experimental non-specific immunotherapy. in: Castro, J.E.(Hrsg.): Immunological Aspects of Cancer, Lancaster 1978

(93) SCAMPS, R.A., STREETER, A.M., O'NEILL, B.J.: Immunglobulin Levels in Chronic Lymphocytic Leukaemia. Med.J. Aust., March 6: 535-536, 1971

(94) SCHICK, P.: Lymphozytenkinetik bei lymphatischen Systemerkrankungen.in: Theml,H.,Begemann,H.: Lymphozyt und klinische Immunologie. Berlin-Heidelberg-New York, 1975

(95) SCHWARTZ, R.S.: Another Look at Immunologic Surveillance. N. Engl. J.Med.293, 4: 181-183, 1973

(96) SELIGMANN, M., PREUD'HOMME,J.-L., BROVET, J.-C.: B and T Cell Markers in Human Proliferate Blood Diseaseand Primary Immunodeficiencies, with Special Refe-rence to Membran Bound Immunoglobulins. Transplant. Rev. 16: 85-113, 1973

(97) SHUSTER, J., THOMSON, D.M.P. and GOLD,P.: Immunodiagnosis. in: Castro, J.E.(Hrsg.): Immunological Aspects of Cancer. Lancaster, 1978

(98) SOKAL, J.E.: Measurement of Delayed Skin-Test Responses. New Eng.J.Med.293: 5o1-5o2, 1975

(99) SPENGLER, H., BRUNNER, K.W., DE WECK,A.: Longitudina - le Studien über die zelluläre Immunität bei Krebspatienten. Schweiz. med.Wschr.1o2: 1167-1169, 1972

(1oo) STEPHENSON, J.R., AXELRAD,A.A., McLEOD, D.L.,SHREEVE, M.M.: Induction of colonies of hemoglobin-synthesizing cells by erythropoietin in vitro. Proc. Natl. Acad.Sci. USA 68: 1542-1546, 1971

(1o1) SÜSS, R., KINZEL, V., SCRIBNER, J.D.: Krebs, Experimente und Denkmodelle. Berlin-Heidelberg-New York,197o

(1o2) SYMOENS, J.,ROSENTHAL,M.: Levamisole Review. Department of Clincal Research, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgium, 1977

(1o3) TEBBI, K., RUBIN, S., COWAN, D.H., McCULLOCH,E.A.: A Comparison of Granulopoiesis in Culture From Blood and Marrow Cells of Nonleukemic Individuals and Patients With Acute Leukemia. Blood Vol.48,No. 2:235-243, 1976

(1o4) THEML, H., BEGEMANN, H., ISSELS, R., KABOTH, W.,SCHICK, P.,CZEMPIEL, H., WINNEWISSER,M.: Beeinflussung der T-Zellaktivität bei chronischer Lymphadenose durch verschiene Therapieformen. Haematologia 8:43-6o, 1974

(1o5) THEML, H., BEGEMANN, H.: Die Bedeutung kinetischer und immunologischer Daten für ein pathomechanisches Verständnis und eine kritische Therapie von Lymphomen. in: Theml,H., Begemann, H.(Hrsg.): Lymphozyt und klinische Immunologie. Berlin-Heidelberg-New York, 1975

(1o6) TÖNNESMANN, E., BÜRKLE,P.A., FEDERLIN, K.: Zur Anwendung des DNCB-Testes: Theorie und Praxis.Immun.Infekt. 6: 227-24o, 197o

(1o7) TREPEL, F.: Kinetik lymphatischer Zellen.in: Theml,H., Begemann, H.:Lymphozyt und klinische Immunologie. Berlin-Heidelberg-New York, 1975

(1o8) TWOMEY, J.J.: Infections complicating Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Arch.Intern. Med. 132: 562-565, 1973

(1o9) TWOMEY, J.J. and DOUGLASS, C.C.: An In vitro Study of Lymphocyte and Macrophage Function with Lymphoproliferative Neoplasms. Cancer 33: 1o34-1o38, 1974

(11o) VORLAENDER, K.-O. (Hrsg.): Praxis der Immunologie. Stuttgart, 1976

(111) WARNATZ, H.: Tumorimmunologie, Stuttgart,1975

(112) WERNER, M., RUPPERT, (Hrsg.) : Praktische Allergiediagnostik. Stuttgart, 1968

(113) WESTERHAUSEN, M.: Immunglobulinveränderungen und cytochemische Befunde bei der Beurteilung von chronischen lymphatischen Leukämien. in: Gross, R., van de Loo, J.: Leukämie. Berlin-Heidelberg-New York, 1972

(114) WESTERHAUSEN, M.: Immunglobinveränderungen bei der chronischen Lymphadenose (CLL). in: Stacher, A.(Hrsg.): Leukämien und maligne Lymphome. München-Berlin-Wien, 1973

(115) WILSON, J.D., NOSSAL, G.J.V.: Identification of Human T and B Lymphocytes in Normal Peripheral Blood and in Chronic Lymphocytic Leukaemia. The Lancet 7728: 788-791, 1971 ,II

(116) WINTROPE, M.M.: Clinical Hematology, Philadelphia,1974

(117) WOODRUFF, M.F.A.: Prospects for Immunotherapy.Develop. biol. Standard. 38: 573-58o, 1978

(118) WYBRAN, J., CHANTLER, S., FUDENBERG, H.H.: Isolation of normal T cells in Chronic Lymphatic Leukaemia. The Lancet 7795: 126-129, 1973, I

(119) ZIEGLER, A.E., BICKER, U.; HEBOLD, G.: Experimental investigations on increased resistance to infections with Candida albicans and Staphylococcusaureus Smith by BM o6.oo2 (Prop. INN Imexon) in mice. Exp.Path.Bd. 14, S. 321-327, 1977

(Zu 67)KRISCHKE, W.: Kutane Immunparameter bei B-Zell-Neoplasien im Verlauf der Erkrankung. Inauguraldissertation, Bonn, 1979

13. Lebenslauf

Als erstes von drei Kindern des damals Wissenschaftlichen Assistenten Dr. Heinz Butin und seiner Frau Isabella wurde ich am 4.Juni 1955 in Münden geboren. Nach Besuch der Grundschule ging ich 1966 auf das dortige neusprachliche Gymnasium, welches ich - mit einjähriger Unterbrechung durch einen Auslandsaufenthalt in Südamerika - bis zum Abitur 1973 besuchte.
Im Wintersemester 1973 konnte ich das Studium der Medizin an der Universität Göttingen aufnehmen. Nach dem ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung wechselte ich zum dritten Klinischen Semester an die Universität Bonn. Dort legte ich den zweiten und nach dem Praktischen Jahr im Lehrkrankenhaus Mechernich im April 1980 den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

In der Zeit vom Wintersemester 1977/78 bis WS 78/79 wurde der größte Teil der vorliegenden Arbeit fertiggestellt, wobei mir bei der gesamten Vorbereitung der Studie und der Durchsicht der schriftlichen Darstellung Herr Dr. Illiger aus der Medizinischen Klinik und in der praktisch-klinischen Durchführung besonders Herr Dr. Niederle aus der Medizinischen Poliklinik behilflich waren, denen ich sehr danken möchte.

Münden, im Sommer 1980